

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA**



TESIS DOCTORAL

**Valoración de los fenómenos de facilitación e inhibición
cortical en humanos mediante estimulación magnética
transcraneal**

**PRESENTADA POR
Julio Prieto Montalvo**

Directores

Ángel Esteban García
Carlos Pérez de Oteyza

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Fisiología



**VALORACIÓN DE LOS FENÓMENOS DE FACILITACIÓN
E INHIBICIÓN CORTICAL EN HUMANOS MEDIANTE
ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR:

Julio Ignacio Prieto Montalvo

BAJO LA DIRECCIÓN DE LOS DOCTORES

Dr. Ángel Esteban García
Dr. Carlos Pérez de Oteyza

Madrid, 2015

A Susana, Álvaro e Irene, si han podido con esto... es por amor
A mis padres

Agradecimientos

Finalmente llegó el momento de dar las últimas pinceladas a una tesis que se empezó a esbozar hace más de quince años.

Durante este largo tiempo han sido muchas las personas que, han participado en este proyecto, tantas, que sería imposible no dejarme a nadie en el olvido.

A todos vosotros, que me ayudasteis a diseñar la investigación y a la puesta en marcha de la misma, que colaborasteis en la recogida y análisis de los datos, que me animasteis en los periodos de desánimo, y que estuvisteis siempre ahí cuando os necesité, a todos vosotros, muchas gracias.

Muchas gracias también a todos los estudiantes, residentes, compañeros y amigos - en su mayoría siguen siéndolo- que generosamente prestasteis vuestros cerebros y vuestro tiempo en las largas sesiones de exploración necesarias para la realización de esta tesis.

No quiero dejar de citar de manera expresa a ciertas personas sin cuya colaboración el trabajo hubiera sido imposible.

A mi mujer Susana y a mis hijos Álvaro e Irene. Gracias por vuestro apoyo incondicional, por estar siempre a mi lado, por perdonar mis enfados y mis “ausencias”, por respetar la decisión de compartir muchos fines de semana

con mis papeles en lugar de disfrutarlos con vosotros. Gracias por ser mi familia.

A Ángel Esteban, mi director de tesis, por inculcarme el “gusanillo de la ciencia” y la necesidad de ir un poco más allá en nuestro trabajo del día a día, por su estímulo constante a la realización del proyecto, por recordarme cientos de veces que tenía que terminar la tesis. Ángel, gracias por confiar en mí, por tu amistad y por la enorme cantidad de tiempo que has dedicado a la revisión minuciosa de este trabajo, en lugar de disfrutar de tu merecido descanso tras largos años de trabajo.

A Carlos Pérez de Oteyza, codirector de la tesis, que generosamente me adoptó tras la jubilación de Ángel. Gracias Carlos por el interés y esfuerzo que me has dedicado durante este último año y por tus útiles e inestimables aportaciones respecto a la correcta organización y estructuración de esta tesis doctoral.

Madrid, abril de 2015

A	Amperios
AI	Actividad Intermedia
CER	Curva Estímulo Respuesta
CMC	Conducción Motora Central
CMV	Contracción Muscular Voluntaria
div	División
EET	Estimulación Eléctrica Transcraneal
EMT	Estimulación Magnética Transcraneal
EMTr	Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva
EPSP	Potencial Postsináptico Excitatorio
GABA	Acido Gamma Amino Butirico
GABA-A	Receptores GABA tipo A
GABA-B	Receptores GABA tipo B
H	Hombres
Hz	Hertzios
ICF	Facilitación Intracortical
IFCN	Federación Internacional de Neurofisiología Clínica
INE	Instituto Nacional de Estadística
IPSP	Potencial Postináptico Inhibitorio
ISI	Intervalo Interestímulo
LICI	Inhibición Intracortical de Larga Latencia
LTD	Depresión a Largo Plazo
LTP	Potenciación a Largo Plazo
M	Mujeres
MI	Corteza Motora Primaria
mm	Milímetros

ms	Milisegundos
mV	Milivoltios
mVms	Milivoltios por milisegundo
µs	Microsegundos
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
Onda D	Onda Directa
Ondas I	Ondas Indirectas
PAMC	Potencial de Acción Muscular Compuesto
PC	Punto Caliente
PID	Primer Interóseo Dorsal
PME	Potencial Motor Evocado
PSC	Periodo Silente Central
SAI	Inhibición Aferente de Corta Latencia
S₁	Estímulo Condicionante
S₂	Estímulo Test
sd	Desviación estándar
Sb	Subumbral
SICF	Facilitación Intracortical de Corta Latencia
SICI	Inhibición Intracortical de Corta Latencia
SNC	Sistema Nervioso Central
Sp	Supraumbral
T	Tesla
TCC	Tiempo de Conducción Central
UMA	Umbral Motor Activado
UMR	Umbral Motor de Reposo
V	Voltios

► Acrónimos (Inglés)

CSP	Central Silent Period
EPSP	Excitatory Postsynaptic Potential
FDI	First dorsal Interosseus
ICF	Intracortical Facilitation
IPSP	Inhibitory Postsynaptic Potential
ISI	Interstimulus interval

LICI	Long Intracortical Inhibition
MEP	Motor Evoked Potential
RMT	Rest Motor Threshold
SICI	Short Intracortical Inhibition
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation
VMC	Voluntary Muscle Contraction

Índice

Resumen	I
Introducción	3
Objetivos	4
Material y Métodos	4
Resultados	5
Discusión	6
Conclusiones	8
Summary	II
Introduction	
Objectives	
Methods	
Results	
Discussion	
Conclusions	
1.- Introducción Histórica	21
El magnetismo	23
Electricidad y magnetismo	24
Michael Faraday (1791-1867). La inducción electromagnética	26
La estimulación magnética. Su desarrollo como método clínico	28
La era moderna de la estimulación magnética	32
2.- Estimuladores y Bobinas	35
Tipos de bobinas	37
Tipos de estimuladores magnéticos	39
3.- Principios Básicos	41
Heterogenicidad y anisotropía	43
Mecanismos fisiológicos	44
Orientación de la bobina	46
4.- Aplicaciones y Seguridad	49
Estimulación magnética transcraneal (EMT) diagnóstica y de investigación	51
Excitabilidad cortical	51
Mapeo y plasticidad cortical	52
Terapéutica	53
Seguridad de la EMT	53
5.- Hipótesis y Objetivos	55
6.- Material y Métodos	59
Sujetos	61
Estimuladores magnéticos	61
Bobina de estimulación	61
Registro del potencial motor evocado (PME)	61
Monitorización de la contracción muscular voluntaria (CMV)	61
Electromiógrafo y análisis de la señal	61
Condiciones de exploración	61
Umbral motor de reposo (UMR)	62
Intensidad de estímulo	62
CMV	63
Potencial de acción muscular compuesto (PAMC) de nervio cubital en carpo	63

Protocolos de estimulación pareada	63
Intervalos interestímulo (ISIs) cortos en reposo (Sb/Sp)	63
ISIs largos en reposo (Sp/Sp)	63
ISIs largos con contracción muscular voluntaria (Sp/Sp)	63
Periodo silente central (PSC)	64
Grupo de edad avanzada	64
ISIs cortos en reposo (Sb/Sp)	64
ISIs largos en reposo (Sp/Sp)	64
Análisis de datos	64
PAMC de nervio cubital en carpo	64
PME basal	64
ISIs cortos en reposo (Sb/Sp)	64
ISIs largos en reposo (Sp/Sp)	65
ISIs largos con CMV (Sp/Sp)	65
PSC	65
Análisis estadístico	66
7.- Resultados	69
Edad y talla	71
UMR y PME umbral	73
PME basal en condiciones de reposo y con CMV	77
PAMC	83
Estimulación Pareada	87
ISIs cortos en reposo (Sb/Sp)	87
ISIs largos en reposo (Sp/Sp)	95
ISIs largos con CMV (Sp/Sp)	105
ISIs largos: Reposo vs CMV	113
PSC	117
PSC con doble estímulo	121
Grupo de edad avanzada	125
8.- Discusión	127
Características del grupo	129
Excitabilidad motora	129
UMR	131
Factores que influyen en el UMR	133
PME basal	137
Estimulación pareada	140
ISIs cortos en reposo (Sb/Sp)	141
ISIs largos en reposo (Sp/Sp)	145
ISIs largos con CMV (Sp/Sp)	148
PSC	149
PSC con doble estímulo	153
Grupo de edad avanzada	154
9.- Conclusiones	155
10.- Bibliografía	159

Resumen

Introducción

Desde el descubrimiento por Barker en 1985 de la capacidad de la EMT para estimular el cerebro humano de manera incruenta e indolora, la técnica ha tenido un desarrollo vertiginoso que la ha llevado a convertirse en uno de los instrumentos más poderosos de los que se dispone en la actualidad para el estudio del sistema nervioso, tanto en sus aspectos de investigación, como en los de diagnóstico y más recientemente, incluso en los terapéuticos.

De manera muy simplificada, un estimulador magnético está compuesto por un generador capaz de acumular y producir descargas de corriente eléctrica por encima de los 5000 A y una bobina de estimulación. El generador se compone de uno o varios condensadores capaces de descargarse en un tiempo muy breve, del orden de 100 μ s. Esta corriente, al circular por la bobina genera el campo magnético.

Existen diferentes tipos de bobinas, de geometría muy distinta, capaces de producir campos magnéticos. Genéricamente se pueden dividir en dos grandes grupos, las bobinas focales, en forma de ocho - capaces de concentrar el estímulo magnético en un área reducida - y las circulares o no-focales, que generan un campo magnético más difuso.

El mecanismo de actuación de la EMT se basa en el fenómeno de inducción electromagnética descrito por Faraday en 1831. La corriente eléctrica que circula por la bobina (corriente primaria) induce un campo magnético perpendicular a la misma, que al contactar con el tejido nervioso, induce a su vez una corriente eléctrica secundaria - cuya dirección es contraria a la corriente primaria - que es responsable de la despolarización celular.

A diferencia del estímulo eléctrico transcraneal que actúa despolarizando directamente el axón de la célula piramidal en una porción próxima al cono, la EMT produce su efecto de manera indirecta, a través de la despolarización de las interneuronas corticales que sinaptan sobre la célula piramidal. Es decir, que el efecto producido por la EMT será el resultado de los fenómenos de suma espacial y temporal de los potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios (EPSP e IPSP) generados en la célula piramidal por las interneuronas corticales. La EMT permite, por lo tanto, la posibilidad de estudio de las redes excitatorias e inhibitorias intracorticales.

A priori, las bobinas focales, al realizar un estímulo más restringido de la corteza, deberían ser mejores y más precisas que las circulares. En la práctica clínica, este hecho dificulta su uso, ya que obliga a mantener con precisión la posición de la bobina - incluyendo su orientación y tangencialidad - que es algo difícil de conseguir por su peso y tamaño.

En las bobinas circulares al realizar un estímulo más difuso, la importancia del posicionamiento y tangencialidad es menor y el problema de la orientación queda reducido a utilizar la cara A de la bobina cuando se quiere estimular el hemisferio izquierdo y la B para el hemisferio derecho; su utilización es notablemente más fácil y fiable.

La principal utilidad de la EMT en el ámbito clínico, es la valoración de la integridad de la vía córtico-espinal, mediante estímulo de la corteza motora de uno u otro hemisferio con registro en músculos de las extremidades. Esta metodología es de enorme validez, su uso está muy extendido y se realiza habitualmente con bobinas circulares.

Una de las utilidades menos conocida de la EMT es la de la valoración de la excitabilidad cortical. Estos métodos están menos extendidos debido a la dificultad de realización e interpretación de los mismos, al tiempo

empleado para realizarlos y a la necesidad de disponer de unos módulos de estimulación específicos - en “Y”- que permiten realizar dos estímulos separados un breve intervalo de tiempo (ISI) a través de una misma bobina de estimulación.

En la mayor parte de los estudios publicados, los métodos de valoración de la excitabilidad cortical se han realizado con bobinas focales, lo que, desde nuestro punto de vista, no sólo dificulta la exploración sino que hacen los resultados menos reproducibles y aleja de muchos laboratorios, dotados exclusivamente de bobinas circulares la posibilidad de realización de estas técnicas.

A pesar del importante número de trabajos realizados con técnicas de estimulación pareada existen muchas discrepancias entre ellos, tanto en los resultados obtenidos como en aspectos puramente metodológicos.

Objetivos

El principal objetivo de esta tesis es obtener valores normativos para los principales métodos descritos en la valoración de la excitabilidad cortical con el uso de la bobina circular (no-focal), comprobar la validez de los métodos descritos con estas condiciones de estímulo y valorar las eventuales modificaciones en los parámetros evaluados en relación a la edad y el género del individuo.

Material y métodos

Se valoró un grupo de cuarenta individuos normales diestros, el 50% de cada sexo, con edades comprendidas entre 20 y 59 años y distribuidos homogéneamente por décadas. Se añadió posteriormente un grupo de individuos sanos de edad avanzada (mayores de 66 años) en los que se realizó una valoración restringida de la excitabilidad cortical. Opinamos que este grupo puede ser de interés por la

dificultad que supone el reclutamiento de individuos sanos en este rango de edad y de gran utilidad en la investigación de esta área crítica de conocimiento del cortex cerebral.

La EMT se realizó con dos estimuladores Magstim 200 conectados mediante un módulo BiStim y con una bobina circular estándar de 90mm de diámetro. La bobina se situó centrada en vertex y se mantuvo en posición mediante un brazo articulado diseñado específicamente. La potencia máxima del campo magnético alcanzada en estas condiciones es de 2T.

El registro se realizó sobre el músculo primer interóseo dorsal (PID) de la mano derecha mediante electrodos adhesivos de superficie situados sobre el vientre muscular (electrodo activo) y tendón (electrodo referencial) a una distancia de aproximadamente 3 cm.

En aquellas exploraciones en las que fue necesario que el sujeto realizara una contracción muscular voluntaria (CMV), esta se monitorizó mediante un transductor de fuerza conectado a un osciloscopio.

Los métodos de valoración de la excitabilidad cortical utilizados fueron los siguientes:

- Umbral motor de reposo (UMR).
- Estimulación pareada para ISIs cortos en reposo.
- Estimulación pareada para ISIs largos en reposo y durante CMV.
- PSC con intensidades de estímulo del 50, 70 y 90% y CMV del 25, 50 y 100%.
- PSC con estimulación pareada.

Las técnicas de estimulación pareada se realizaron mediante la aplicación de dos estímulos magnéticos, condicionante (S1) y test (S2) de intensidades próximas al UMR (80% UMR o 120% UMR, dependiendo del protocolo utilizado) separadas por un intervalo interestímulo (ISI) variable.

Resultados

El **UMR** medio fue de $56,2 \pm 10,03$ % para el hemisferio izquierdo y significativamente mayor en el caso del hemisferio derecho, donde fue del $58,45 \pm 11,1$ %. Solamente en el 40% de los casos el valor de UMR fue inferior en el hemisferio dominante.

No se encontraron diferencias significativas para el UMR en relación a la edad o el sexo en ninguno de los hemisferios.

El **PME basal** tuvo unos valores medios de latencia, amplitud y área de $22,23 \pm 1,52$ ms, $1,74 \pm 1,69$ mV y $6,91 \pm 8,16$ mVms. El valor de la latencia se correlacionó positivamente con la talla del individuo. No se encontraron diferencias significativas para la amplitud y el área en relación a la edad o el sexo de los individuos.

La **CMV** produce una disminución media de la latencia del PME basal de $2,32 \pm 1,10$ ms y un aumento de su amplitud de aproximadamente 8 veces.

En ninguno de los protocolos de **estimulación pareada** se observaron diferencias significativas entre el uso de la amplitud o del área para el cálculo de las curvas de excitabilidad cortical.

Con el protocolo de **ISIs cortos en reposo (Sb/Sp)** se define en el 100% de los individuos un periodo de inhibición inicial (**SICI**) para ISIs comprendidos entre 1 y 6 ms. El intervalo ISI_2 fue donde más individuos estaban inhibidos (97,5%) y la inhibición era más intensa ($30,19 \pm 32,74$ %). No existen diferencias significativas para el SICI en relación a la edad o el sexo del individuo.

Para ISIs comprendidos entre 8 y 20 ms se observa en el 72,5% de los individuos un periodo de facilitación conocido como **ICF**. El ISI para el que más individuos han mostrado facilitación ha sido el de 12 ms (57,5%) y el de facilitación más intensa el de 14 ms (190,5%). No se encontraron diferencias significativas en el

valor del ICF en relación a la edad o el sexo de los individuos.

Con el protocolo de **ISIs largos en reposo (Sp/Sp)** se define en el 100% de los individuos un periodo de facilitación inicial para ISIs comprendidos entre 16 y 40 ms que probablemente sea la continuación del ICF. En los ISIs de 16 y 20 ms que fueron evaluados con los dos protocolos se observan diferencias significativas a favor del uso del protocolo Sp/Sp frente al Sb/Sp, tanto en el número de sujetos facilitados como en la intensidad de la misma. No existen diferencias significativas para este periodo de facilitación en relación a la edad o el sexo.

Tras el periodo de facilitación inicial y para intervalos comprendidos entre 50 y 500 ms se define en el 100% de los individuos un periodo de inhibición denominado **LICI**. El intervalo ISI_{100} fue en el que más sujetos presentaron inhibición (97,5%) y fue más intensa (8,11%). No existen diferencias significativas durante el LICI en relación al sexo. Se demuestra una disminución de la intensidad de inhibición para ISI_{100} en los individuos de mayor edad (50-59 a).

La realización del protocolo de **ISIs largos (Sp/Sp) durante CMV** induce una disminución significativa de la intensidad del periodo de facilitación y del LICI, así como del porcentaje de individuos facilitados o inhibidos. Los cambios inducidos por CMV son independientes de la edad o el sexo de los individuos.

La duración del **PSC** aumenta linealmente con la intensidad de estímulo, con diferencias estadísticamente significativas entre las 3 intensidades utilizadas. El aumento del grado de CMV influye prolongando de manera significativa la duración del PSC cuando se utilizan intensidades de estímulo elevadas (90%). La presencia de actividad intermedia interrumpiendo el periodo silente depende del grado de CMV oscilando entre el 42,5% observado con CMV del 25% y el 15,8% cuando la CMV fue máxima.

El comportamiento del PSC no se relaciona con la edad o el sexo de los individuos.

La curva de **variabilidad del PSC con doble estímulo** se correlaciona estrechamente con la de variabilidad de la amplitud del PME en este mismo protocolo, sin que existan diferencias de la curva en relación a la edad o el sexo de los individuos.

El comportamiento de las curvas de estimulación pareada en el grupo de sujetos mayores de 60 años fue superponible a la del resto de los individuos estudiados.

Discusión

El UMR, aporta una primera aproximación, global, a la valoración de la excitabilidad cortical motora. Se refiere a la mínima intensidad de estímulo necesaria para generar, en condiciones de reposo, un PME en el músculo de registro.

La ausencia de diferencias significativas para el UMR entre los distintos grupos de edad, contrariamente a lo que había sido sugerido por otros autores, indicaría que, con el envejecimiento, los individuos normales no presentan un deterioro marcado de la excitabilidad cortical. No existen tampoco diferencias significativas con respecto al sexo de los individuos, aunque hay que destacar que el grupo de mujeres presentó valores de UMR discretamente superiores al de hombres para todos los grupos de edad.

Se ha sugerido que el UMR podría ser un método útil para determinar la dominancia hemisférica. En vista de nuestros resultados, desaconsejamos su uso con este fin ya que aunque como grupo el UMR es significativamente menor en el hemisferio izquierdo, sólo un 40% de sujetos (100% diestros) presentaban esta asimetría.

Las técnicas de estimulación pareada, permiten la valoración de redes intracorticales gabaérgicas y glutamatérgicas.

Con el protocolo de ISIs cortos en reposo (Sb/Sp), se ha descrito un periodo de inhibición precoz (SICI) que depende primordialmente de receptores GABA-A para ISIs comprendidos entre 1 y 6 ms y una fase de facilitación (ICF) dependiente de vías glutamatérgicas para ISIs comprendidos entre 8 y 20 ms.

Con el protocolo de ISIs largos en reposo (Sp/Sp), se encuentra un periodo inicial de facilitación que se prolonga hasta ISI₄₀. Probablemente sea la continuación del ICF, y por lo tanto, dependiente de glutamato. Se sigue de un periodo de inhibición tardío (LICI) entre 50 y 500 ms, cuya base fisiológica serían las redes intracorticales dependientes de receptores GABA-B.

El paradigma Sb/Sp con bobina circular es adecuado para evocar el SICI ya que se obtuvo en el 100% de los individuos. Con este mismo protocolo, el ICF, dependiente de vías glutamatérgicas, mostró un comportamiento irregular, estando ausente en el 27,5% de los individuos, lo que sugiere que el paradigma de exploración es inadecuado.

En dos de los intervalos del ICF (ISI₁₆ e ISI₂₀), se utilizó además un paradigma de exploración diferente (Sp/Sp), con intensidades de estímulo de S1 y S2 del 120% UMR. Mientras que con el protocolo Sb/Sp sólo el 55% (en ISI₁₆) y el 42,5% (en ISI₂₀) de los individuos estaban facilitados, con el protocolo Sp/Sp el porcentaje de individuos facilitados fue del 97,5% para ISI₁₆ y del 90% para ISI₂₀.

Nuestros hallazgos sugieren que para la evaluación adecuada del ICF se deben utilizar intensidades de S1 muy próximas al UMR o superiores.

El LICI es un periodo de inhibición intenso y prolongado entre los 50 y los 500 ms de ISI. Se ha sugerido en la bibliografía que la parte

inicial del LICI (hasta ISI_{60}) sería debido esencialmente a mecanismos de origen espinal y la parte más tardía a mecanismos corticales en relación con receptores GABA-B pre y postsinápticos, dependiendo del ISI estudiado. Esto no está claramente establecido.

En nuestra serie, se observó una disminución de la intensidad del LICI en ISI_{100} para los individuos de mayor edad. Este dato contradice el único estudio previo realizado y sugiere un deterioro en el funcionamiento de los receptores GABA-B presinápticos en probable relación con el envejecimiento.

Una CMV en torno al 25%, produce una disminución de la intensidad del ICF como consecuencia, probablemente, de un fenómeno de saturación de los mecanismos facilitatorios.

En el LICI, la CMV también disminuye el porcentaje de individuos inhibidos y la intensidad de la inhibición. Este hallazgo está en línea a lo observado por otros autores en estudios con un número muy inferior de casos y de intervalos estudiados y sugiere la interferencia de los mecanismos facilitadores sobre la inhibición.

Algunos autores han sugerido que el LICI es la expresión de un mecanismo cortical originado en MI cuya función sería regular la intensidad de la contracción muscular tónica. La disminución del LICI con la CMV apoyaría este supuesto.

La EMT de la corteza motora primaria contralateral al músculo diana durante una contracción muscular tónica mantenida produce un PME seguido de una interrupción temporal de la actividad motora conocida como PSC, que se prolonga hasta aproximadamente 300 ms. En la actualidad, se acepta que los primeros 50 ms del PSC tienen origen espinal, mientras que la porción más tardía se debe exclusivamente a mecanismos inhibitorios de origen cortical, probablemente gabaérgicos. La intensidad de estímulo necesaria para producir un periodo silente es inferior a la necesaria para generar un

PME, lo que avala el hecho de que estos fenómenos, excitatorios e inhibitorios, dependen de redes interneuronales diferentes e independientes.

Desde el punto de vista metodológico existen discrepancias al respecto de la intensidad de estímulo más adecuada para la obtención del PSC y sobre el grado de CMV que debe realizar el individuo explorado, así como de los criterios más adecuados para la medición de su duración.

Parece establecido desde los primeros estudios realizados que la duración del PSC aumenta con el aumento de la intensidad de estímulo; este aumento de la intensidad produce también, de manera simultánea el aumento en la amplitud y el área del PME que precede al PSC. Ambos fenómenos no son dependientes: La curva estímulo respuesta para el PSC muestra una morfología sigmoidea, con una primera fase en la que el aumento de la intensidad de estímulo no genera respuesta inhibitoria, una parte central en la que existe una relación prácticamente lineal entre el aumento de la intensidad y la duración del PSC y, finalmente, un periodo de meseta en el que el aumento de la intensidad no produce un mayor aumento de la duración del PSC.

En nuestra serie se observó un aumento casi lineal de la duración del PSC con el aumento de la intensidad de estímulo, sin llegar a alcanzar una fase de meseta. Parece poco factible que este aumento lineal no tenga un límite, por lo que, en consonancia a nuestros datos, es de suponer que la estabilización de la duración solo se alcanzaría con intensidades de estímulo muy elevadas, incluso superiores a la máxima permitida por el equipo.

Respecto al grado de CMV, en la mayor parte de estudios se afirma que no influye sobre la duración del PSC. En nuestro caso, esto sólo fue cierto en las intensidades de estímulo más bajas. No así con la intensidad del 90%, en la que la duración del PSC fue significativamente mayor con CMV máxima, lo que sugiere la participación

de mecanismos propioceptivos en la generación del PSC.

No es infrecuente que el PSC pueda estar dividido en dos partes por una actividad muscular intermedia de baja amplitud, que también se ha denominado “potencial excitatorio tardío”. Su presencia dificulta la medición del PSC. Actualmente, se ha decidido por consenso que si la actividad intermedia tiene una duración superior a 50 ms, su inicio marca el final del PSC, mientras que si su duración es inferior a 50 ms no es tenida en cuenta y el PSC se medirá al inicio de la siguiente actividad muscular estable.

En nuestra serie, se ha podido comprobar que no existe ninguna relación entre el porcentaje de presentación de la actividad intermedia y la intensidad de estímulo, pero si existe una clara correlación con el grado de CMV realizado, de manera que a mayor CMV menor presencia de actividad intermedia.

Ha sido descrita una tendencia a la disminución de la duración del PSC en relación a la edad, aunque no existe ningún estudio sistemático que lo avale. Nuestros datos evidencian que no existe este tipo de relación negativa; no hay diferencias significativas en la duración del PSC ni en relación a la edad del individuo ni al sexo.

Por todo ello, desde el punto de vista metodológico parece recomendable la utilización de valores elevados de intensidad de estímulo y CMV para la obtención del periodo silente, ya que con estos parámetros es con los que se consigue la duración máxima del mismo y la menor proporción de actividades intermedias que dificultan el proceso de medida.

Se ha sugerido que los mecanismos responsables del LICI y los del PSC podrían ser los mismos. Cuando el protocolo de estimulación pareada (Sp/Sp) utilizado para valorar el LICI se

realiza con CMV se observa la existencia de un PSC tras ambos estímulos. La medida de la duración del PSC tras S2 y su comparación con el obtenido basalmente permite elaborar una curva de variación de la duración del PSC en función de los ISIs utilizado.

La curva de variación de la duración del PSC, sigue un curso paralelo al LICI obtenido con este protocolo de estímulo. Este hecho, apoya fuertemente la teoría de que los mecanismos implicados en la producción de ambos fenómenos son los mismos o, al menos, están parcialmente compartidos.

Como anexo a este estudio, se han incluido los valores medios de SICI, ICF y LICI de un grupo heterogéneo de individuos normales de edades comprendidas entre los 66 y 82 años. Los periodos de inhibición y facilitación en este grupo de sujetos tuvieron características similares a las observadas en individuos de menor edad.

La decisión de publicar este grupo - no incluido en el análisis estadístico comparativo - fue demostrar que estas técnicas de estimulación pareada son factibles en edades avanzadas y aportar unos valores normativos de difícil obtención para futuros estudios en alteraciones corticales, tan prevalentes en estos rangos de edad.

Conclusiones

Se demuestra la utilidad de la bobina circular en los métodos de estudio de la excitabilidad cortical con EMT, lo que simplifica la realización de los mismos.

Ni la edad ni el sexo de los individuos influyen sobre la excitabilidad cortical, con excepción de una menor inhibición durante el LICI para ISI₁₀₀ en los individuos de mayor edad.

El parámetro de medida más adecuado para la elaboración de las curvas de excitabilidad cortical es la amplitud del PME.

El paradigma de exploración habitualmente utilizado para valorar el ICF debe ser revisado, utilizando intensidades de SI muy próximas o, incluso, superiores al UMR.

La CMV disminuye la presencia, intensidad y duración del ICF y del LICI. Por

probable saturación de los mecanismos facilitatorios en el primero; por interferencia con los mecanismos inhibitorios en el segundo.

El PSC debe ser obtenido con intensidades máximas de estímulo y de contracción muscular. Se sugiere que los mecanismos de producción del PSC son compartidos, al menos parcialmente, con los del LICI.

Summary

Introduction

Since the Barker discovery in 1985 of the capacity of the TMS to stimulate the human brain in a bloodless and painless way, the technique has developed vertiginously making it one of the most powerful tools that are currently available for the study of the nervous system, either in the research, the diagnosis, and more recently, even in the therapeutic aspects.

Explaining it in a very simple way, a magnetic Stimulator is formed by a generator, capable of accumulating and producing electric discharges of over 5000 A, and a stimulation coil. The generator is made by one or more capacitors capable of discharging in a very short time, in about 100 μ s. This current passing through the coil generates a magnetic field.

There are different types of coils, with very diverse geometries, capable of producing magnetic fields. Generically they can be divided into two groups, the focal coils (eight shaped) - able to concentrate the magnetic stimulation in a small area - and the circular or non-focal coils, which generate a more diffuse magnetic field.

The mechanism of action of TMS is based on the electromagnetic induction phenomenon, described by Faraday in 1831: The electric current flowing through the coil (primary current) induces a magnetic field perpendicular to it, which when contacting with nervous tissue, induces a new electric current (secondary) whose direction is contrary to the primary current, which is responsible for neuronal depolarization.

Unlike the transcranial electrical stimulation, which acts directly depolarizing the pyramidal cell axon in a portion close to the cone,

the TMS produces its effect indirectly, through the depolarization of the cortical interneurons that make synapsis on the pyramidal cells. That is, that the effect produced by the TMS will be the result of the spatial and temporal summation phenomena of excitatory and inhibitory postsynaptic potentials (EPSP and IPSP) generated in the pyramidal cell by the cortical interneurons. Therefore, TMS allows the study of the intracortical excitatory and inhibitory networks, in a non-invasive way.

A priori, focal coils, which provoke a narrower cortex stimulation, should be better and more accurate than circulars. In clinical practice, this fact makes them difficult to use, since it forces to maintain the coil in an accurate position - including their orientation and tangentially over the head - which is something difficult to achieve because of their weight and size.

In circular coils, performing a more diffuse stimulation, the importance of the position and tangentially is much less and the orientation problem is reduced to using **A** face of the coil when you want to stimulate the left hemisphere and the **B** for the right one; its use is significantly easier and more reliable.

The main use of the TMS in the clinical field, is the evaluation of the integrity of the cortico-spinal pathway, with the stimulation of the motor cortex of one or the other hemisphere, and registration in the muscles of the extremities. This methodology is of great validity, its use is widespread, and is usually performed with circular coils.

One of the least known utilities of the TMS is the assessment of cortical excitability. These methods are less widespread due to the difficulty performing and interpreting them, the time consuming they are and the need of specific modules of stimulation - in "Y" - that allow two

stimuli separated by a brief intervals of time (ISI) through the same stimulation coil (paired stimulation).

In the most of the published studies, the methods of assessment of cortical excitability were performed using focal coils. From our point of view, this not only difficult the exploration, make the results less reproducible and moves away the possibility of realization of these techniques for many laboratories, equipped only with circular coils.

Despite the large number of works performed with paired stimulation techniques there are many discrepancies between them, both in the results obtained, and in purely methodological aspects.

Objectives

The main objective of this thesis is to obtain normative values for the principal methods described in the assessment of cortical excitability with the use of the circular coil (non-focal), to check the validity of the methods with these kind of stimulus and to assess possible modifications of the evaluated parameters, in relation to the age and gender of the individual.

Material and methods

A group of forty right-handed normal subjects was, 50% of each gender, with an age range between 20 and 59 years old and homogeneously distributed by decades. A group of healthy individuals of advanced age (older than 66 years old) was added later in which a restricted assessment of the cortical excitability was held. We believe that this group might be of interest because of the difficulty that the recruitment of healthy individuals of this range of

age poses and of great use in the research of the cerebral cortex in diseases with cognitive disorders in elderly subjects.

The TMS was carried out with two Magstim 200 stimulators connected by a BiStim module and a standard circular coil with a 90mm diameter. The coil was placed on vertex and kept in position by an articulated arm specifically designed for this. The maximum magnetic field achieved in these conditions is of 2 T.

The registration was performed on the right hand's first dorsal interosseous (FDI) muscle through surface electrodes placed on the muscle belly (active electrode) and tendon (reference electrode) at approximately 3 cm of distance.

On those tests in which it was necessary that the subject made a voluntary muscle contraction (VMC), this was monitored by a force transducer connected to an oscilloscope.

The methods used for the cortical excitability evaluation were the following:

- Rest motor threshold (RMT)
- Paired stimulation for short ISIs at rest
- Paired stimulation for long ISIs at rest and during VMC
- CSP with intensities of stimulation of the 50, 70 and 90% and VMC at 25, 50 and 100%.
- CSP with paired stimulation.

Paired stimulation techniques were carried out through the application of two magnetic stimuli, conditionant (S1) and test (S2), of nearly RMT intensities (80% RMT or 120% RMT, depending on the protocol used), separated by a variable inter-stimulus interval (ISI).

Results

The average **RMT** was $56.2 \pm 10.03\%$ for the left hemisphere and significantly greater ($58.45 \pm 11.1\%$) in the right hemisphere. Only in 40% of the cases, the value of RMT was lower in the dominant hemisphere.

No significant differences were found in none of the hemispheres for the RMT in relation to age or gender.

The **basal MEP** had average values of latency, amplitude and area of 22.2 ± 1.5 ms, 1.7 ± 1.7 mV and 6.9 ± 8.2 mVms. The latency value was positively correlated with the size of the individual. There were no significant differences in amplitude and area in relation to the age or gender of the individuals.

The **VMC** produces an average decrease of the basal MEP latency of 2.3 ± 1.1 ms, and an increase of its amplitude in approximately 8 times.

In none of the **paired stimulation** protocols were observed significant differences between the use of amplitude or area for the calculation of results.

With the **ISIs short at rest protocol (Sb/Sp)**, a 100% of the individuals show an initial period of inhibition (**SICI**) for ISIs 1 through 6 ms. In the ISI2 interval more individuals were inhibited (97.5%) and the inhibition was more intense ($30.19 \pm 32.74\%$). There are no significant differences for SICI related with the age or gender of the individuals.

In 72.5% of the individuals a facilitation period known as **ICF** is observed for ISIs between 8 and 20 ms. The ISI for which more individuals have shown facilitation has been the 12 ms (57.5%) and the most intense facilitation was shown for the 14 ms (190.5 ± 222.06). No

significant differences in the value of the ICF were observed related with the age or gender of the individuals.

With the **ISIs long at rest protocol (Sp/Sp)**, a 100% of the individuals show a period of initial facilitation for ISIs ranging from 16 to 40 ms, which is probably the continuation of the ICF. In the ISIs of 16 and 20 ms, which were also evaluated with the Sb/Sp protocol, significant differences were observed favoring the use of the Sp/Sp, both in the number of facilitated subjects as well as in the higher intensity reached. There are no significant differences for this period of facilitation in relation to age or gender.

After the initial facilitation period and for intervals between 50 and 500 ms, a period of inhibition called **LICI** is defined in the 100% of the individuals. It was in the ISI₁₀₀ interval where most subjects showed inhibition (97.5%) and it was more intense ($8.1 \pm 24.1\%$). There are no significant differences during the LICI in relation to gender. A decrease in the intensity of inhibition was shown for ISI₁₀₀ in older individuals (50-59 y).

The realization of the **long ISIs protocol (Sp/Sp) during VMC** induces a significant decrease in the intensity of the period of facilitation and of the LICI, and also in the percentage of individuals facilitated or inhibited. VMC-induced changes are independent of the individual's age and gender.

The duration of the **CSP** increases linearly with the stimulation intensity, with statistically significant differences among the 3 intensities used. The increasing of VMC significantly lengthens the duration of the **CSP**, when high stimulus intensities (90%) are used. The presence of intermediate activity interrupting the silent period depends on the degree of VMC, ranging between the 42.5% observed with VMC of 25%, and the 15.8% with the highest.

The CSP is not related with the age or gender of the individuals.

The curve of **variability of the CSP with paired stimulus** closely correlates with the variability of the amplitude of the EMP in this same protocol, not existing differences of the curve related with the age or gender of the individuals.

The behavior of the curves of paired stimulation in the group of subjects older than 60 years old was overlapable to that of the rest of the individuals studied.

Discussion

The RMT, provides an initial global approach evaluation of motor cortical excitability. RMT refers to the minimum intensity of stimulation necessary to generate a MEP in the registered muscle at rest.

The absence of significant differences of the RMT between different age groups, which differs from what has been suggested by other authors, would indicate that, with aging, normal individuals do not have a marked deterioration of cortical excitability. There are no significant differences regarding the gender of the individuals, although it should be noted that the women's group presented slightly superior values of RMT than the males for all age groups.

It has been suggested that the RMT might be a useful method to determine hemispheric dominance. According to our results, we advise against its use for this purpose because, although as a group the RMT is significantly lower in the left hemisphere, only 40% of subjects (100% right-handed) showed this asymmetry.

Paired stimulation techniques allow the evaluation of glutamatergic and gabaergic intracortical networks.

With the short ISIs at rest protocol (Sb/Sp), an early period of inhibition (SICI) is described for ISIs ranging between 1 and 6 ms, which depends primarily on receptors GABA-A, as well as a phase of facilitation (ICF) between ISIs 8 and 20 ms, depending of glutamatergic pathways.

With the long ISIs at rest protocol (Sp/Sp), an initial period of facilitation is found that extends to ISI_{40} . It is probably the continuation of the ICF, and therefore, dependent on glutamate. It is followed by a late period of inhibition (LICI) between 50 and 500 ms, whose physiological basis would be the intracortical networks dependent on GABA-B receptors.

The Sb/Sp paradigm with circular coil is suitable for evoking the SICI since it was obtained in 100% of individuals. With this same protocol, the ICF, dependent on glutamatergic pathways, showed an irregular behavior; being absent in 27.5 % of individuals, which suggests that the paradigm of exploration is inappropriate.

The Sp/Sp paradigm of exploration, with stimulation intensities of 120% RMT for both S1 and S2, was also used in two of the intervals of the ICF (ISI_{16} and ISI_{20}). While with the protocol Sb/Sp only 55% (in ISI_{16}) and 42.5% (in ISI_{20}) of individuals were facilitated, with the Sp/Sp protocol, the percentage of facilitated individuals increased up to 97.5% for ISI_{16} and 90% for ISI_{20} .

Our findings suggest that for the proper evaluation of the ICF, S1 intensities very close to the RMT or higher should be used.

LICI is an intense and prolonged period of inhibition between 50 and 500 ms of ISI. It has been suggested, although not clearly established, that its initial part (up to ISI_{60}), would be essentially due to mechanisms of spinal origin, and the later part to cortical mechanisms related to GABA-B receptors pre and postsynaptic, depending on the ISI studied.

In our series, it was observed a decrease in the intensity of the LICI in ISI_{100} for older individuals. This fact contradicts the only previous study and suggests a functional impairment of presynaptic GABA-B receptors, likely related to aging.

A VMC of around 25% produces a decrease in the intensity of the ICF, probably as the result of a saturation phenomenon of the facilitation mechanisms.

In the LICI, the VMC also reduces the percentage of individuals inhibited and the degree of inhibition. This finding is in line to those observed by other authors in studies with a much lower number of cases and intervals studied, and suggests the interference of the inhibition mechanisms.

Some authors have suggested that LICI is the expression of a cortical mechanism originated in MI, whose function would be to regulate the intensity of the tonic muscle activity. The decrease of LICI with the VMC would support this assumption.

The TMS of the primary motor cortex contralateral to target muscle during a sustained tonic muscle contraction produces a MEP followed by a temporary interruption of motor activity known as CSP, which prolongs to approximately 300 ms. Currently, it is accepted that the first 50 ms of the CSP have a spinal origin, whereas the later portion is due exclusively to inhibitory mechanisms of cortical origin, probably

GABAergic. The intensity of stimulation needed to produce a silent period is less than that required to generate a MEP, which supports the fact that these phenomena, excitatory and inhibitory, depend on different and independent inter-neuronal networks.

From the methodological point of view, there are discrepancies regarding to the most appropriate TMS intensity to obtain the CSP, the degree of VMC that has to be performed, as well as the most appropriate criteria to measure its duration.

It seems to be established since the first studies that the duration of the CSP grows with the increase of stimulus intensity. This increase in intensity also produces an increase in the amplitude and area of the MEP that precedes the CSP. Both phenomena are not dependent: The stimulus-response curve for the CSP demonstrates a sigmoid morphology, with an initial phase, in which the increase in the intensity of stimulation does not generate inhibitory response; a central part, in which there is virtually linear relationship between the increase in the intensity and duration of the CSP; and finally, a period of plateau where the increase in the intensity does not produce a greater increase of the CSP duration.

In our series, it was obtained an almost linear increase of the CSP duration with the increase in the stimulation intensity, without reaching a plateau phase. It seems unlikely that this linear increase would not have a limit, so according to our data, it is expected that the stabilization of the CSP duration would be reached with very high stimulus intensities, even higher than the maximum allowed by our equipment.

Concerning the degree of VMC, most studies states that it does not affect the length of the CSP. In our experience, this was only true

with the lower intensities of stimulation. Not so with the intensity of 90%, in which the duration of the CSP was significantly longer with maximum VMC, suggesting the participation of proprioceptive mechanisms in the generation of the CSP.

It is not uncommon for the CSP to be divided in two parts by an intermediate muscle activity of low-amplitude, also called "late excitatory potential", whose presence hinders the measurement of the CSP. Currently, it has been agreed that if the intermediate activity has a duration greater than 50ms, its beginning marks the end of the CSP, while if its duration is less than 50 ms, it is not taken into account and the CSP will be measured at the beginning of the next stable muscle activity.

It has been proven in our series that there is no relationship between the percentage of presentation of the intermediate activity and the intensity of stimulation, but there is a clear negative correlation with the degree of VMC performed; so that the more VMC activity, the less presence of intermediate activity.

A down trend of the duration of the CSP associated to age has been described. There are no systematic studies that support this and our data demonstrate that this kind of negative relationship does not exist; there are no significant differences in the duration of the CSP according to the age and gender of the individual.

Therefore, from the methodological point of view it seems advisable to use high values of stimulus intensity and VMC in order to reach the silent period, since these parameters allow its maximum length and the lowest proportion of intermediate activities.

It has been suggested that the mechanisms responsible for the LICI and the CSP might be the same. When LICI –usually studied with the paired stimulation (Sp/Sp) protocol at rest– is assessed with VMC, a CSP after each stimulus is observed. The measurement of the

duration of the CSP after S2 and its comparison to the basally obtained (S1), allows to produce a curve of variation in the duration of the CSP based on the ISIs used.

Variation in duration of the CSP curve follows a parallel course to the LICI obtained with this same protocol stimulation. This fact strongly supports the theory that the mechanisms involved in the production of both phenomena are the same, or are at least partially shared.

The mean values of SICI, ICF and LICI of a heterogeneous group of normal individuals between ages 66 and 82 are added to this study. Periods of inhibition and facilitation in this group of subjects had similar characteristics to those observed in younger individuals.

The decision to publish this group –not included in the comparative statistical analysis– was to demonstrate that these paired stimulation techniques are feasible in advanced ages and also to provide normative values, difficult to achieve, in future studies on cortical alterations, so prevalent in these age ranges.

Conclusions

The usefulness of the circular coil in TMS methods for cortical excitability studies is demonstrated. In addition, this type of coil simplifies their realization.

Neither age nor gender of individuals influences cortical excitability, with the exception of a lower inhibition during the LICI for ISI₁₀₀ in older individuals.

Amplitude of the MEP has been the most suitable measurement parameter for elaborating the curves of cortical excitability.

The paradigm of exploration usually used for evaluating the ICF must be revised by using intensities of S1 very close or even greater, than the RMT.

The presence, intensity, and duration of the ICF and LICI phenomena decrease with the VMC. Likely by saturation of facilitatory mechanisms in the former, and interference with the inhibitory mechanisms in the latter.

The CSP must be obtained with maximum intensities of stimulation and muscle contraction. It is suggested that the mechanisms of production of the CSP be shared, at least partially, with those of the LICI.

I.-Introducción Histórica.

1.-Introducción Histórica

Desde el descubrimiento por Barker en 1985 [1] de la capacidad de la estimulación magnética transcraneal para estimular el cerebro humano de manera incruenta e indolora, esta técnica ha tenido un desarrollo vertiginoso que la ha llevado a convertirse en una de las herramientas más útiles de las que disponemos en la actualidad para la investigación del sistema nervioso y el diagnóstico de sus alteraciones. Los avances técnicos más recientes, como la posibilidad de la neuronavegación, y el uso de métodos robotizados para precisar y mantener los puntos de estimulación están haciendo posible su empleo en el ámbito de la terapéutica. Verosimilmente, el desarrollo de las metodologías de estimulación cerebral transcraneal y sus aplicaciones en muy diferentes campos de la medicina harán que en los próximos años su importancia sea aún mayor de lo que conocemos.

El magnetismo.

El fenómeno del magnetismo se conoce desde tiempos antiguos. La piedra imán o magnetita, un óxido de hierro que tiene la propiedad de atraer los objetos de hierro, ya era conocida en China, así como en Grecia y Roma.

Plinio el Viejo (23-79 d.c.) refiere que el nombre de magnetita procedería de un pastor llamado Magnes que llevando su rebaño a pastar, observó que los clavos de sus zapatos y la punta de hierro de su bastón eran atraídos por una misteriosa piedra negra que, desde ese momento, pasó a llamarse piedra de Magnes o magnetita.

La brújula, como primera gran aplicación del magnetismo, es citada por vez primera en textos de la dinastía Song del año 1040, utilizándose en Occidente como instrumento de navegación alrededor del 1300.

En el siglo XIII, el erudito francés Petrus Peregrinus de Maricourt realizó importantes investigaciones sobre los imanes, destacando una máquina de movimiento perpetuo magnético descrita en el año 1269 en la “*epistola de magnete*” (Fig. 1.1).

El físico y médico británico William Gilbert publicó en el año 1600 su libro, “*De magnete magneticisque corporibus et de magno magnete tellure*” (sobre los imanes, los cuerpos magnéticos y el gran imán terrestre) en el que se recogen sus investigaciones sobre cuerpos magnéticos y atracciones eléctricas. Una de sus grandes aportaciones fue la observación de que la Tierra se comporta como un imán gigante, con sus polos magnéticos situados en proximidad a los polos geográficos.

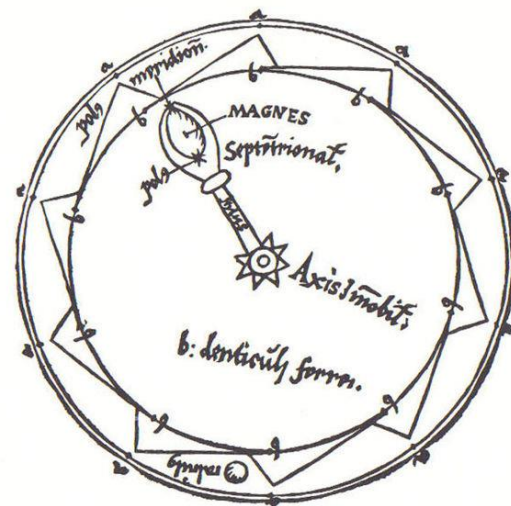


Fig. 1.1. Máquina de movimiento perpetuo magnético, “*epistola de magnete*” 1269.

En el año 1750, el filósofo y geólogo británico John Michell, más conocido por ser el primero en describir la existencia de los agujeros negros, inventó la balanza de torsión, que utilizó para estudiar las fuerzas magnéticas, demostrando que los polos magnéticos se atraen o repelen entre sí y que la fuerza con la que lo hacen disminuye a medida que aumenta el cuadrado de la distancia entre ellos. Michell

determinó la similitud entre las fuerzas de atracción-repulsión magnética y eléctrica y la principal diferencia entre ellas, consistente en que mientras que las cargas eléctricas se pueden aislar los polos magnéticos no; siempre son pares. Las observaciones de Michell fueron posteriormente verificadas por Charles de Coulomb.

Electricidad y magnetismo.

Durante los últimos años del siglo XVIII y principios del XIX se investigaron simultáneamente la electricidad y el magnetismo, las relaciones entre ambas y su capacidad para estimular el tejido nervioso y muscular. Prácticamente todos los principios básicos que rigen el funcionamiento de la estimulación magnética transcraneal fueron descritos a lo largo del siglo XIX.



Fig. I.2. Retrato al óleo de Luigi Galvani. Autor desconocido. Museo di Palazzo Poggi. Bologna.

En torno al año 1780, el médico, fisiólogo y físico italiano Luigi Galvani (Fig. I.2) -que ya estaba previamente interesado en el estudio de los efectos de la electricidad en los animales- [2] elabora una preparación de ancas de rana con el nervio crural expuesto y un hilo metálico

insertado en el canal vertebral. Esta preparación se situaba a cierta distancia de una máquina eléctricamente cargada. En estas condiciones, cuando se tocaba el nervio crural con una lanceta se producía una vigorosa contracción de las ancas (Fig. I.3).

Era la primera evidencia de la naturaleza eléctrica del misterioso “espíritu animal” responsable de la conducción nerviosa y la contracción muscular. Durante los diez años siguientes a este primer experimento Galvani elaboró preparaciones con arcos de diferentes metales o realizó experimentos en el exterior durante días de tormenta con la atmósfera eléctricamente cargada para comprobar sus hallazgos.

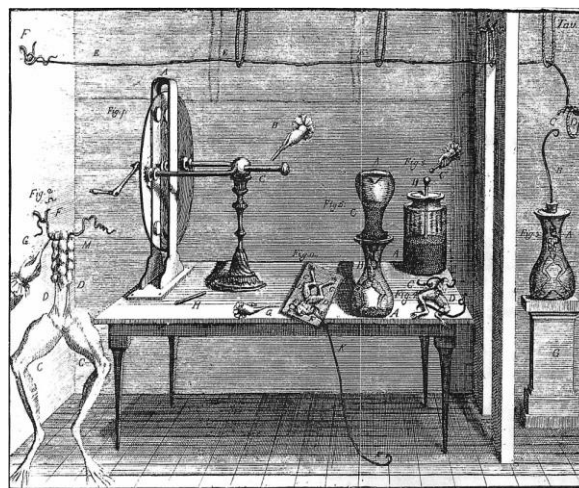


Fig. I.3. Ilustración número I del Commentarius de Galvani publicado en 1791 donde se muestra la preparación de rana y la máquina generadora de electricidad.

La publicación en 1791 [3] de los estudios realizados durante más de una década por Galvani sobre el efecto de la electricidad en preparaciones animales tuvieron un enorme impacto en el mundo científico y en la sociedad de la época. Los experimentos llevados a cabo por Giovanni Aldini en 1803 [4] sobre cadáveres humanos y la sugerencia de que la electricidad podría utilizarse para revivirlos fueron la inspiración de la conocida novela Frankenstein de Mary Shelley.

Tras la expectación inicial, dentro de la comunidad científica, empezaron a surgir dudas sobre la principal hipótesis planteada por Galvani que defendía que la electricidad responsable de la contracción muscular en la preparación era de origen animal.

Durante el verano y el otoño de 1792, un joven físico llamado Alessandro Volta publicó en el *Giornali fisico-médico de Brugnatelli's* y en el *Opuscoli scelti sulle scienze e le arti de Amoretti's* una serie de artículos en los que defendió la hipótesis de que la electricidad que provocaba la contracción muscular de las preparaciones tenía realmente un origen externo, originándose en los metales utilizados en las mismas. Este descubrimiento dividió a la comunidad científica italiana entre los seguidores de Galvani y los de Volta en una de las más importantes disputas científicas de la historia [5].

La multitud de experimentos realizados por ambos científicos y sus seguidores para defender sus hipótesis trajo como principales consecuencias el desarrollo inicial de la electrofisiología y el descubrimiento de la pila por parte de Volta, sin la cual no hubieran sido posibles los posteriores estudios al respecto de la electricidad y el electromagnetismo que se llevaron a cabo a lo largo del siglo XIX [2].

Recientemente, Piccolino y Bresadola han publicado un libro titulado “Shocking Frogs” en el que analizan y describen extensa y detalladamente los experimentos de Galvani y Volta y esta apasionante época de la historia de la ciencia [6].

Durante los últimos años del siglo XVIII circularon informaciones en relación a cruces de hierro que habían sido imantadas al recibir la descarga de un rayo. Esto hizo que durante esos años y el principio del siglo XIX algunos científicos como Johann Wilhelm Ritter, Gian Domenico Romagnosi, Jean Hachette y Bernard Desormes elaboraran experimentos –la gran mayoría fallidos- intentando demostrar la relación entre electricidad y magnetismo [7].

En el verano del año 1820, el físico danés Hans Christian Oersted llevó a cabo un importante descubrimiento; suspendió una aguja magnética sobre un soporte cerca de un cable conectado a una pila. Observó que al hacer circular corriente eléctrica por el cable, la aguja se desviaba de su posición norte-sur y sólo la recuperaba al desconectar la pila (Fig. 1.4) demostrando por primera vez de manera experimental la relación entre la electricidad y el magnetismo.

Oersted, consciente de la importancia de su descubrimiento envió los resultados del experimento a los investigadores de toda Europa mediante una carta titulada “*Experimenta circa effectum conflictus electrici in acum magneticam*” siendo publicados pocos meses después [8]. El impacto fue enorme y una gran cantidad de investigadores incluido el propio Oersted continuaron sus trabajos iniciales valorando la influencia de las características del hilo conductor, del espacio que le rodea y de la batería que alimenta el sistema en el llamado “conflicto eléctrico”.

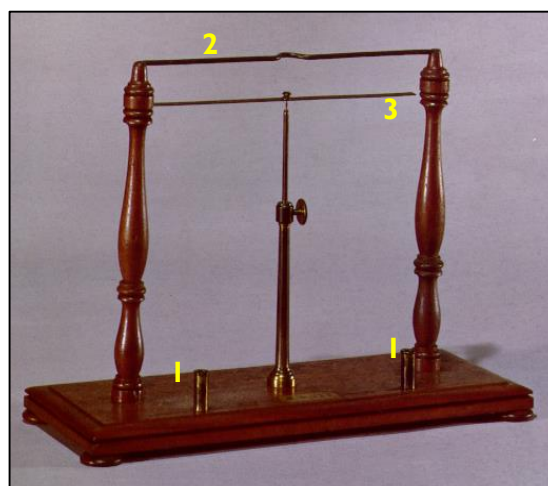


Fig. 1.4. Instrumento para realizar el experimento de Oersted. Al conectar los dos polos de la pila a los bornes del instrumento (1), la corriente eléctrica que pasa por el alambre superior (2) induce la desviación de la aguja magnetizada (3).

Los experimentos de Oersted se reprodujeron y modificaron por muchos

científicos de la época, destacando los trabajos de André Marie Ampère que transcribió los hallazgos en lenguaje matemático y demostró que el magnetismo podría ser causado por corrientes eléctricas circulares dentro de los cuerpos magnéticos.

Destacar también la aportación de los científicos franceses Jean Baptiste Biot y Felix Savart que enunciaron la conocida ley que lleva su nombre en la que se describe por primera vez la relación entre la intensidad de corriente eléctrica y la fuerza del campo magnético inducido.

“La fuerza de un campo magnético en un punto es directamente proporcional a la intensidad de la corriente eléctrica que produce el campo en ese punto e inversamente proporcional al cuadrado de la distancia que lo separa del campo”.

Michael Faraday (1791-1867)
La inducción electromagnética.

Un año después del descubrimiento de Oersted la revista “Annals of Philosophy” encarga a Michael Faraday (Fig. 1.5) -un prometedor “ayudante químico” de Sir Humphry Davy- escribir una revisión histórica sobre la electricidad y el magnetismo [9]. Faraday recopiló lo publicado hasta ese momento reproduciendo los experimentos descritos y analizando críticamente la interpretación de los resultados.

Los motivos por los cuales Annals of Philosophy eligió a Faraday -que hasta ese momento se había dedicado esencialmente a la química- para la redacción de ese artículo son desconocidos, pero indujo al joven científico a centrarse en el estudio del electromagnetismo desarrollando multitud de nuevos experimentos estudiando el comportamiento de la aguja magnética respecto al hilo conductor.

Oersted ya había observado que cuando hacía circular la corriente eléctrica por el hilo conductor, la aguja adoptaba una posición

perpendicular tanto a la dirección de la corriente como a la línea que unía el centro de la aguja al hilo. Si se dibuja un círculo en un plano perpendicular al hilo conductor, la aguja siempre ocupa una posición tangente al círculo (Fig. 1.6) Esta observación de Oersted fue expresada matemáticamente por Ampère y se conoce como ley de Ampère.



Fig. 1.5. Retrato de Michael Faraday. Thomas Philips 1841-1842.

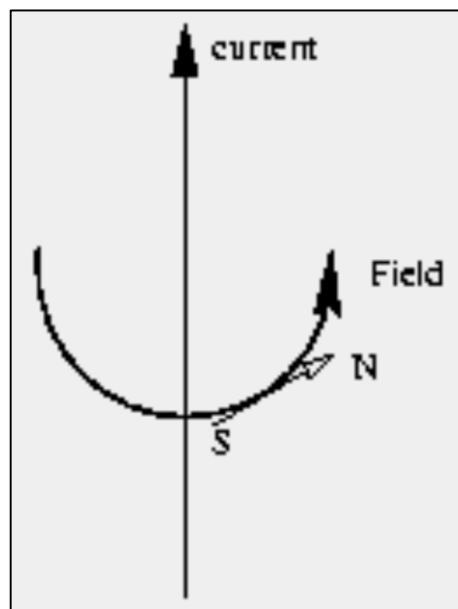


Fig. 1.6. La posición de la aguja magnética al paso de corriente es tangente a un círculo trazado en el plano perpendicular al hilo conductor.

Faraday pudo demostrar la distribución circular de las líneas de fuerza del campo magnético generado por el paso de corriente al observar la orientación de las limaduras de hierro depositadas sobre un cartón atravesado perpendicularmente por el hilo conductor.

La siguiente pregunta que se planteó Faraday fue el efecto que produciría un imán en el hilo conductor. Los experimentos que realizó para contestar esta pregunta (Fig. 1.7) concluyeron con la fabricación del primer motor eléctrico y el descubrimiento de la conocida como “rotación electromagnética”. Este experimento se reprodujo en muchos laboratorios europeos y contribuyó de manera importante a aumentar el prestigio de Faraday en el mundo científico. Poco después Faraday pudo demostrar que las líneas de fuerza del campo magnético eran continuas y cerradas y no terminaban en los polos lo que supuso un gran avance conceptual en los conocimientos del electromagnetismo.

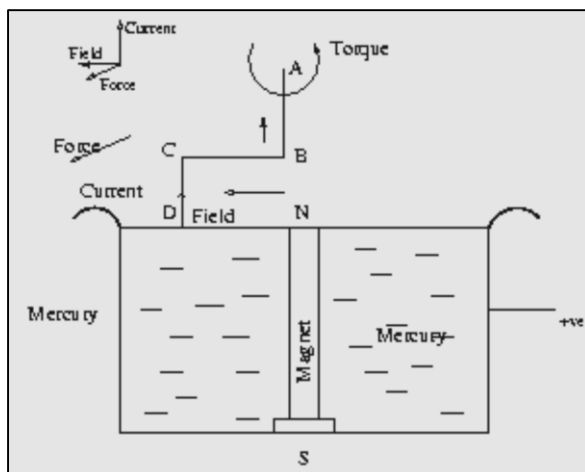


Fig. 1.7. Motor eléctrico. Faraday fijó una barra imantada al fondo de una cubeta rellena por mercurio. El paso de corriente por el hilo conductor acodado induce el giro del mismo sobre el eje AB.

Desde sus primeros estudios, como consta en algunos de sus escritos, Faraday estaba convencido de la existencia de la inducción electromagnética. En el año 1825 diseñó un

experimento para intentar demostrar su existencia que resultó fallido, dedicando los esfuerzos de los siguientes seis años al estudio del sonido y su capacidad para inducir vibraciones mecánicas.

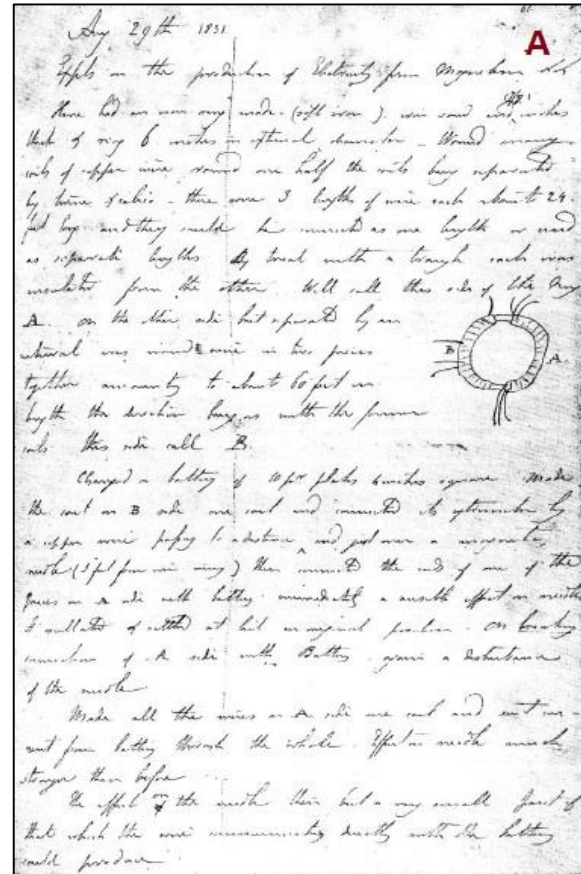


Fig. 1.8.A. Inducción electromagnética. Anotaciones del diario de Faraday.



Fig. 1.8.B Inducción electromagnética. Bobina original utilizada por Faraday (Royal Society of London).

En agosto de 1831 el físico holandés Gerritt Moll escribió una carta a su amigo Michael Faraday en la que le informaba de sus descubrimientos respecto al cambio de polaridad de un electroimán al cambiar la dirección de corriente y cómo la fuerza del electroimán aumentaba enormemente si se ponía algún material magnético como el hierro en su interior. El conocimiento de estos hechos indujo a Faraday a modificar el experimento fallido de 1825. En esta ocasión arrolló hilos de cobre sobre ambas mitades de un aro de hierro sin que contactaran entre ellas (Figs. 1.8 A y B). La primera de las bobinas se conectaba a una pila de Volta y la segunda a un galvanómetro. Faraday pudo observar cómo al conectar o desconectar de la pila de Volta la primera bobina -y sólo durante esos momentos- se originaba un campo magnético variante y un desplazamiento de la aguja del galvanómetro conectado a la segunda bobina. Faraday demostraba de ese modo la inducción electromagnética [10,11].

Casi de manera simultánea a Faraday un profesor de escuela de Albany llamado Joseph Henry también describía este mismo fenómeno. Los conceptos de líneas de fuerza y de campo electromagnético, imprescindibles para el desarrollo matemático de la inducción electromagnética también fueron introducidos por Faraday, pero no fueron aceptados por la comunidad científica de la época. En una carta dirigida a la Royal Society el 12 de marzo de 1832 afirmaba [12]:

“...In connection with other views and experiments lead me to believe that magnetic action is progressive, and requires time, i.e. that when a magnet acts upon a distant magnet or piece of iron, the influencing cause (which I may for the moment call magnetism) proceeds gradually from the magnetic bodies, and requires time for its transmission, which will probably be found to be very sensible. I think also, that I see reason for supposing that electric induction (of tension) is also performed in a similar progressive way.”

Los conceptos adelantados por Faraday fueron sucesivamente desarrollados y comprobados por William Thomson, Lord Kelvin y, finalmente, James Clark Maxwell que en el año 1855 elaboró matemáticamente la teoría del electromagnetismo que perdura hasta nuestros días.

La estimulación magnética. Su desarrollo como método clínico.

La primera comunicación escrita sobre los efectos fisiológicos producidos por un estímulo magnético sobre el sistema nervioso fue realizada por Jacques Arsène d'Arsonval en el año 1896 [13]. En el artículo describe como un campo magnético alternante puede producir fosfenos, vértigo y, con menor frecuencia, síncope cuando la cabeza de la persona es introducida en el interior de la bobina. (Fig. 1.9) Los estudios de d'Arsonval en este campo tuvieron escasa relevancia en su época y se desconoce el motivo por el cual experimentó los campos magnéticos sobre humanos. [14].

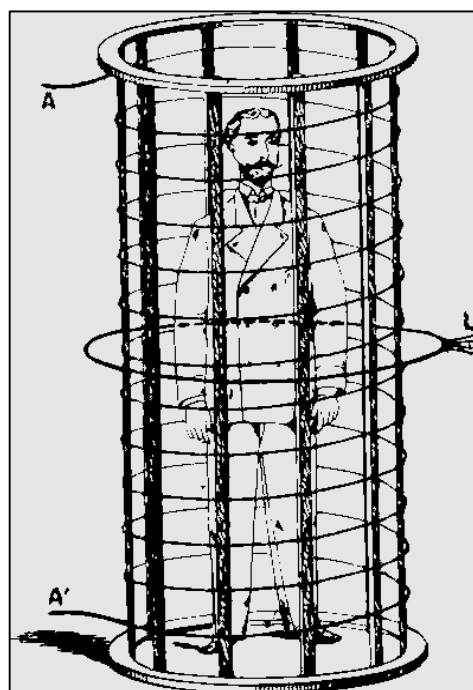


Fig 1.9. “Gran solenoide” de D’Arsonval, 1893.

En el año 1902 Berthol Beer confirmó la inducción de fosfenos al aplicar un campo magnético sobre la cabeza de humanos [15]. Solamente un año más tarde Beer, junto al también psiquiatra Adrian Pollacsek, con el que trabajaba en Viena en la misma calle en la que Sigmund Freud pasaba consulta [16], patentaban el primer estimulador magnético con fines terapéuticos para el tratamiento, entre otras enfermedades, de la depresión y las neurosis mediante la “vibración del tejido enfermo” inducida por el estimulador (Fig. 1.10).

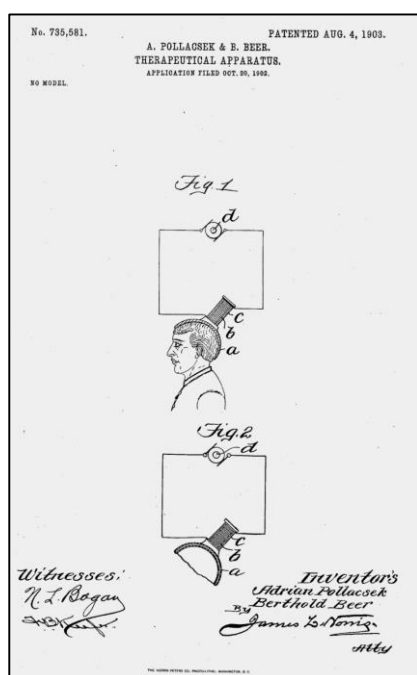


Fig. 1.10. Estimulador magnético terapéutico de Pollacsek y Beer. Patente N° 735.581 del 4 de agosto de 1903.

Durante la primera década del siglo XX coincidiendo con el inicio de la utilización de la corriente alterna, algunos trabajadores de las centrales eléctrica referían sensaciones extrañas y fosfenos en la proximidad de los transformadores, pero la opinión predominante en el mundo científico era la de que el magnetismo no producía ningún efecto fisiológico ni en los humanos ni en ningún ser vivo. Uno de los principales defensores de esta opinión fue Lord Lindsay que junto a Cromwell Varley había construido un enorme electromagneto que

permitía introducir la cabeza de la persona entre los dos polos, sin que hubieran podido demostrar ningún efecto al someter a estos individuos a fuertes campos magnéticos.

En el año 1904, Sylvanus P. Thompson, desconocedor de los hallazgos de D’Arsonval, observó cómo al aproximar su frente a un electromagneto que había construido, se producía un tenue efecto visual. Años más tarde, en su empeño de demostrar la realidad de esa sensación visual construyó una bobina de cobre de 32 espiras arrollada sobre un cilindro de madera de 9 pulgadas de diámetro a través de la cual hacía circular una corriente alterna de 180 amperios a 50Hz de frecuencia. Los resultados no dejaban lugar a dudas, cada vez que una persona introducía la cabeza en el interior de la bobina se reproducía la sensación visual que definía como una tenue luz parpadeante sin color o de tono azulado.

“...On inserting the head into the interior of the coil, in the dark, or with the eyes closed, there is perceived over the whole region of vision a faint flickering illumination, colourless, or of a slightly bluish tint. The period of the flicker is not well defined. It does not seem to be the same over the whole region of vision at the same time, nor is it equally bright over the whole region of vision, but is somewhat brighter in the peripheral region than in the central parts. Even in daylight, with the eyes open, one is conscious of a sensation of flicker superposed upon the ordinary vision.”

Thompson describió también que el efecto se relacionaba directamente con la intensidad del campo magnético, que era independiente de su orientación respecto a la bobina y afirmaba la ausencia de efectos secundarios tras la exposición al mismo [17].

Un año más tarde, el psicólogo norteamericano Knight Dunlap mostró su incredulidad ante los hallazgos de Thompson. Sospechaba que la visión de luces parpadeantes se debía a un fenómeno psicológico inducido por el zumbido producido por el paso de corriente a

través de la bobina y decidió reproducir el experimento. Con la colaboración del profesor Whitehead construyeron una bobina elíptica de 27 espiras suficientemente grande para que cupiera la cabeza de un sujeto sin contactar con la bobina (diámetros de 10,5 y 9 pulgadas) a través de la que hacía circular una corriente de 200 amperios a 60Hz. Para evitar los “fenómenos psicológicos”, los sujetos estudiados utilizaron tapones en los oídos y cuando la corriente no circulaba por la bobina se derivaba hacia una resistencia para que se mantuviera el zumbido independientemente de si se generaba un campo magnético o no.

Desde los primeros momentos del experimento Dunlap admitió lo infundado de sus sospechas reconociendo la existencia de este “fenómeno visual” que se producía independientemente de las condiciones de iluminación y era más importante en las regiones periféricas del campo visual, pero no fue posible evocarlo en todos los sujetos estudiados.

La ausencia del fenómeno en algunos sujetos le hizo sospechar que podría existir un “umbral mínimo de estimulación” dependiente de la intensidad y frecuencia de la corriente circulante a través de la bobina. Su siguiente experimento se realizó en una central eléctrica, en las instalaciones de la “Consolidated Gas, Electric Light and Power Company” y bajo la supervisión de sus ingenieros. En esta ocasión se hizo pasar a través de la bobina una corriente de 440 amperios de intensidad a 60Hz y consiguieron reproducir la “luz parpadeante” en aquellos sujetos que no la habían observado en el experimento previo. Cuando utilizaron 480 amperios a 25Hz los resultados fueron aún más concluyentes, el fenómeno era tan pronunciado que resultaba desagradable, y muy especialmente cuando el eje fronto-occipital de la cabeza formaba un ángulo de 90° con las líneas de fuerza del campo magnético [18].

Dunlap sugiere que el fenómeno podría deberse a una activación directa de la vía óptica que sería capaz de excitar secundariamente o la retina o el cortex occipital [18].

Carl Edward Magnusson y H.C. Stevens de la Universidad de Washington, con el objetivo de verificar y clarificar los resultados obtenidos los años previos por Thompson y Dunlap, diseñaron un estimulador con dos bobinas elípticas de 205 y 263 espiras respectivamente que se podían utilizar de modo aislado o conjunto. [19].

Posteriormente, entre los años 1911 y 1914 diseñaron una bobina de 5 segmentos y 1075 espiras con la que prosiguieron sus investigaciones. [20].

Desde sus primeros experimentos comprobaron que la intensidad de la sensación visual producida no dependía de la intensidad de la corriente sino del número de espiras de la bobina y de la intensidad de corriente circulante por cada espira con un umbral variable en cada individuo pero que se situaba en torno a 3000 amperios por espira para corrientes a 60Hz.

Demostraron también que el efecto producido por una corriente alterna podía reproducirse al conectar y desconectar de la bobina una corriente continua.

El efecto visual que consiguieron con corriente continua es el de una estrecha banda de luz horizontal desplazándose rápidamente hacia la parte baja del campo visual al conectar el circuito y hacia su parte superior al desconectarlo. La dirección de movimiento de la banda sólo dependía del acto de conectar/desconectar la corriente y no variaba en relación a las líneas de fuerza del campo. Esta línea era más brillante y más definida al cerrar el circuito que al desconectarlo y lo relacionaron con la intensidad y rapidez de cambio del campo magnético generado que siempre es mayor en el acto de cierre del circuito.

Una de sus principales aportaciones fue la constatación de que la sensación visual parpadeante variaba en función de la frecuencia de la corriente alterna utilizada. Los flashes de luz de campo completo que se producían a

frecuencias inferiores a los 20Hz, que se transformaban en intensas ondas luminosas de distribución vertical cuando la frecuencia de corriente estaba entre 20 y 40Hz y en una luz uniforme de parpadeo rápido por encima de los 40Hz.

Independientemente de la frecuencia del estímulo, el efecto visual era siempre mayor en los campos visuales temporales debido al mayor número de líneas de fuerza que atraviesan la retina temporal según demuestran en su publicación de 1914 [20], asumiendo el origen retiniano de los fenómenos visuales, en lugar de en el nervio óptico, algo que quedaba en duda en su trabajo preliminar de 1911 [19].

De manera sorprendente, tras las trabajos de Magnusson y Stevens, las investigaciones sobre la estimulación mediante campos magnéticos cayeron en el olvido hasta el año 1946, en el cual Walsh [21] publica las sensaciones visuales producidas por una bobina con núcleo de hierro que se situaba junto al ojo y sus variaciones con distintas frecuencias de corriente alterna y con el movimiento ocular.

Barlow, prosiguió los trabajos de Walsh y entre ambos diseñaron una bobina de 397 espiras de cobre con un núcleo de hierro que permitía focalizar el estímulo magnético, con el objetivo de determinar el origen de los fosfenos. Barlow definió el umbral de estimulación visual como la intensidad necesaria para producir fosfenos en el 50% de las ocasiones [22].

Pudieron demostrar que los mismos fosfenos que se producían con la estimulación magnética podían reproducirse con estímulo eléctrico, que eran mayores en la periferia del campo visual y que la intensidad y duración de los mismos se relacionaba directamente con la intensidad del estímulo eléctrico o magnético (Fig. 1.11).

Respecto al origen de los fosfenos, las observaciones de que se producían en el cuadrante de campo visual opuesto a la zona de estímulo, su abolición con la presión del globo

ocular y el aumento en la duración de los mismos con el movimiento de los ojos les permitió considerar a la retina como el lugar de origen de los mismos.

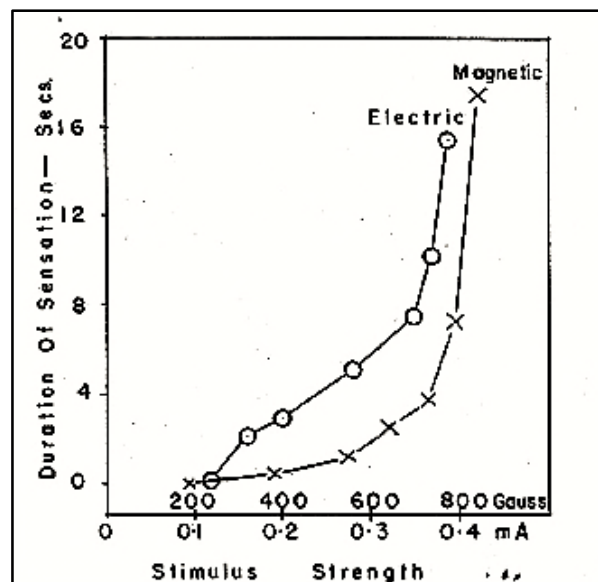


Fig. 1.11. Relación entre la duración de la sensación luminosa y la intensidad de los estímulos eléctrico y magnético.

En el año 1959 Kolin y colaboradores desarrollaron un modelo específico de estimulador magnético focal con el objetivo de estimular directamente un nervio [23]. En este dispositivo, las espiras de la bobina se disponen alrededor de un núcleo de material magnético con un extremo puntiagudo en forma piramidal (Fig. 1.12).

En los ensayos realizados en humanos cuando se estimulaba haciendo pasar una corriente a 60Hz aproximando el extremo piramidal a la región temporal del paciente se producían los fosfenos de mayor intensidad.

Estos fosfenos también podían producirse al aplicar el estímulo sobre la región occipital. Cuando se utilizaron corrientes a 1000Hz con el estimulador en región temporal, además de los fosfenos se producía una intensa

sensación de obstrucción nasal en todos los sujetos estudiados.

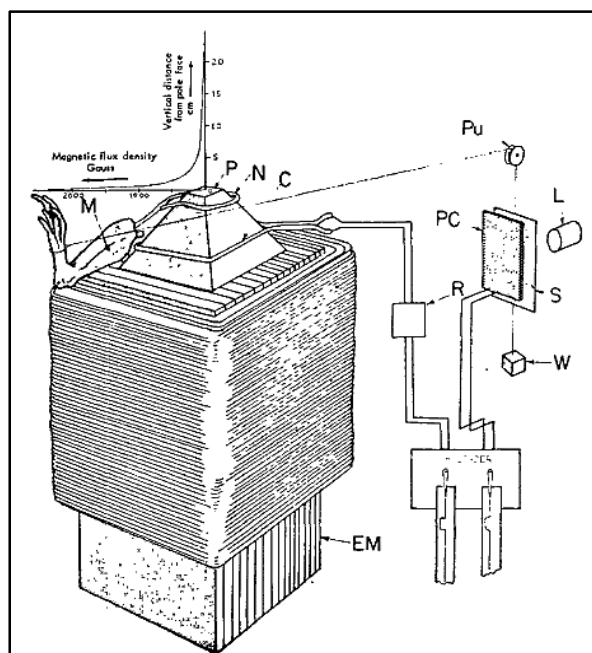


Fig. 1.12. Estimulador magnético focal de Kolin. Obsérvese el extremo piramidal del mismo y el nervio ciático de la preparación de rana arrollado alrededor de su vértice.

En su segundo experimento fueron capaces de estimular intensamente una preparación de nervio ciático-gastrocnemius de rana tanto con corrientes a 60Hz como a 1000Hz. Para este ensayo recubrieron la punta piramidal de la bobina con un material plástico que actuaba como aislante y alrededor de la cual enrollaron el nervio ciático. En estas condiciones, el paso de corriente a través de la bobina generaba intensas contracciones del gastrocnemius (Fig. 1.12).

En otro de sus experimentos se depositaban músculos frescos de rana sobre una placa Petri llena con solución de Ringer. Al aplicar el estímulo con la bobina se observaba la contracción de los músculos. La intensidad con la que se contraían los músculos dependía de su proximidad y la tangencialidad del eje longitudinal del músculo. La contracción estaba prácticamente ausente cuando el músculo ocupaba el centro de la placa y tenía orientaciones radiales al borde.

Estos hallazgos indicaban que la contracción muscular era debida a la corriente eléctrica inducida tanto en los músculos como en su entorno.

La era moderna de la estimulación magnética

En 1965, Bickford y Freeming consiguieron, por primera vez, la contracción de los grupos musculares de los nervios cubital, peroneal y ciático de un grupo de 6 voluntarios humanos mediante un campo magnético pulsado.

Para conseguir el campo magnético pulsado descargaron un condensador generando una corriente de 300 μ s de duración que se hacía pasar por la bobina de estimulación. El campo magnético así generado producía una única contracción muscular, a diferencia de los campos sinusoidales utilizados previamente, que producían tetanización del músculo y un importante calentamiento de la bobina. Tras los experimentos llevados a cabo, tanto en hombres como en animales (ranas y conejos), concluyeron que la contracción muscular producida era debida a las corrientes eléctricas generadas en la vecindad de los nervios motores [24].

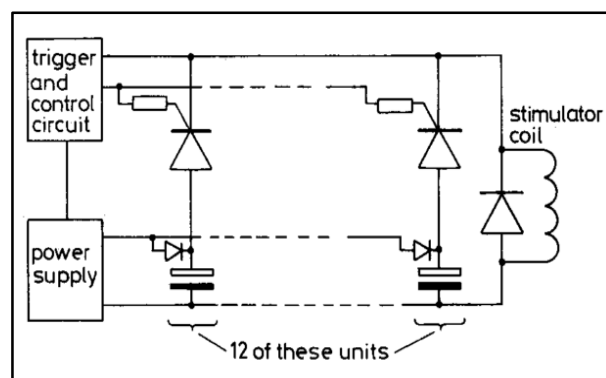


Fig. 1.13. Esquema del estimulador magnético pulsado diseñado por Polson y Barker.

En el año 1974, en la Universidad de Sheffield, Anthony Barker se encontraba realizando su tesis doctoral sobre “Determinación

de la distribución de la velocidad de conducción nerviosa en troncos nerviosos humanos” y se planteó, junto a sus colaboradores, la posibilidad de utilizar la estimulación magnética con fines clínicos [25], diseñando un estimulador magnético pulsado acoplado a una bobina circular de 35mm de diámetro (Fig. I.13).

Los primeros resultados experimentales respecto al uso del estimulador fueron publicados en marzo de 1982 [26]. En este estudio se muestra el primer potencial motor evocado (PME) registrado en humanos con un estímulo magnético de nervio periférico (Fig. I.14). El estímulo magnético se aplicó sobre nervio mediano en carpo y el registro se realizó en eminencia tenar mediante electrodos de superficie. El PME obtenido con estímulo magnético presentaba las mismas características que el obtenido con estímulo eléctrico, con la ventaja añadida del carácter indoloro de la estimulación magnética.

En el mes de septiembre de ese mismo año Merton y Morton describen una nueva técnica capaz de generar un PME mediante el estímulo eléctrico transcraneal (EET) del cortex motor con pulso único, a diferencia de los estudios previos que precisaban del uso de una estimulación repetitiva. Para su realización se necesita un estimulador eléctrico de alta potencia, diseñado inicialmente para excitar el músculo de manera directa y que permite estímulos de elevado voltaje y breve duración (50µs) [27].

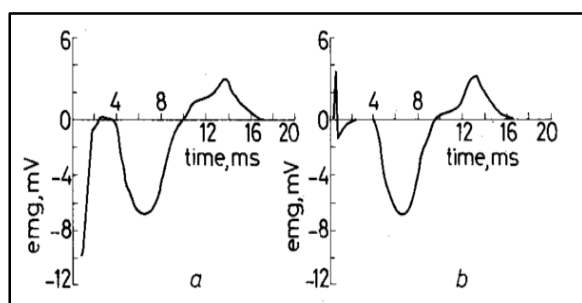


Fig. I.14. PME registrado en abductor pollicis brevis tras estímulo eléctrico (a) y magnético (b) en carpo. [26].

Los PME obtenidos mediante esta técnica son habitualmente muy sincronizados y su latencia puede ser determinada fácilmente a diferencia de los obtenidos con estimulación eléctrica transcraneal repetitiva. Gracias a esta técnica se pudo comenzar a valorar neurofisiológicamente, de manera fiable, la conducción a través de la vía motora en su totalidad. Seguía presentando el inconveniente de ser muy dolorosa.

En el año 1985 Anthony Barker y Reza Jalinous [1,28] demuestran que la estimulación magnética podía ser utilizada eficazmente para el estímulo transcraneal del cortex motor (EMT) de manera indolora. El estimulador magnético utilizado fue similar al descrito por Polson para la estimulación periférica pero con capacidad de duplicar la intensidad del estímulo con picos de corriente de hasta 4000 A que se descargaban en un tiempo muy breve; la bobina utilizada fue circular de 10 cm de diámetro (Fig. I.15). La primera estimulación se realizó junto a Merton y Morton, con registro en abductor digiti minimi y estímulo sobre corteza motora contralateral y nervio cubital en antebrazo. Asumieron que el estímulo del tejido se debía al campo magnético que variaba rápidamente en el tiempo.

Las principales ventajas que destacan sobre el estímulo eléctrico son la ausencia de dolor y la posibilidad de modificar el lugar de estímulo fácilmente hasta localizar la zona óptima; estas características confieren una gran utilidad a la estimulación magnética en la práctica clínica [28].

Un año más tarde publican su primer estudio en pacientes. [29] Observaron el aumento del tiempo de conducción central (TCC) en un grupo de pacientes afectados de esclerosis múltiple definida, en concordancia a los hallazgos obtenidos previamente por Cowan [30] y la normalidad del TCC en un grupo de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.

Entre sus conclusiones destacaron, aparte del carácter indoloro de la técnica, su

seguridad, la facilidad de utilización en un entorno clínico y el acortamiento de la latencia del PME con estímulo central cuando se realiza una activación muscular, al igual que ocurre en el caso de la estimulación eléctrica.

En el año 1985, se construyó en Sheffield el Magstim 200, que fue el primer estimulador

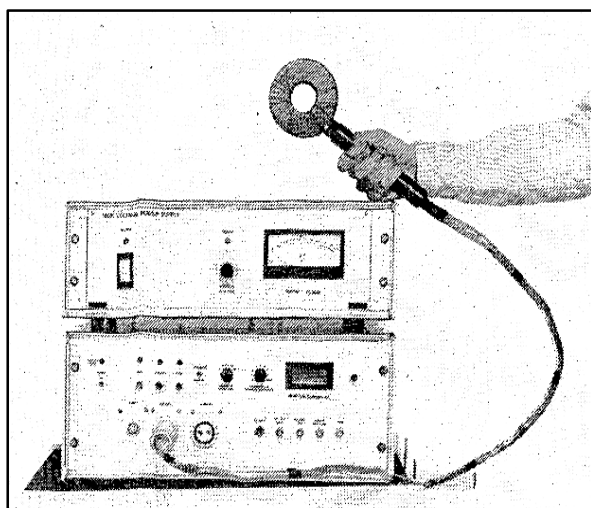


Fig. I.15. Estimulador magnético y bobina utilizados por Barker y Jalinous.

magnético comercial. Desde entonces, el desarrollo tecnológico de los estimuladores magnéticos, la variedad de bobinas de estimulación y la aplicabilidad de la EMT en distintos ámbitos de la medicina no ha dejado de aumentar. De manera pareja se ha ido incrementado el número de publicaciones científicas relacionadas con la EMT. (Fig. I.16).

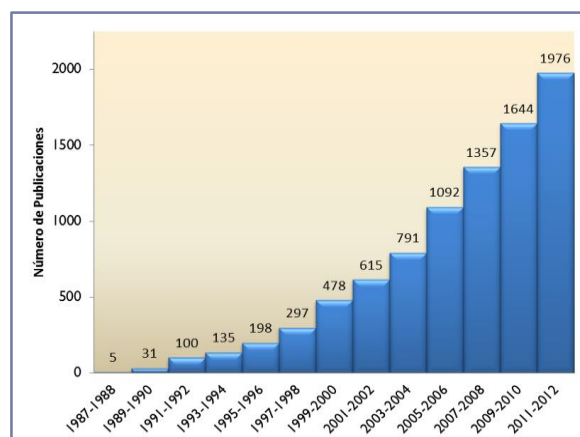


Fig. I.16. Número de publicaciones indexadas en Medline sobre “estimulación magnética transcraneal” entre el 1 de enero de 1987 y el 31 de diciembre de 2012.

2.-Estimuladores y Bobinas

2.-Estimuladores y Bobinas

Los estimuladores magnéticos están formados por dos componentes básicos; un generador, capaz de producir descargas de corriente por encima de los 5000 amperios (A) y la bobina de estimulación capaz de generar campos magnéticos de breve duración (entre 0,1 y 1ms) de hasta 4 Teslas (T) de intensidad.

En un estimulador magnético “tipo” el condensador se carga a través de un transformador; este proceso está regulado mediante un microprocesador que controla los mecanismos de seguridad, la carga acumulada y la potencia de salida determinada por el usuario. Esta corriente acumulada es descargada en la bobina en un periodo de tiempo muy breve, inferior a 1ms, a través de un interruptor (thyristor) de manera que el 90% de la carga fluye en los primeros 100µs. La brevedad del tiempo de descarga es especialmente importante para la eficacia del estimulador ya que la corriente eléctrica inducida en el tejido, depende de manera directa de la variabilidad brusca del campo magnético (Fig. 2.1).

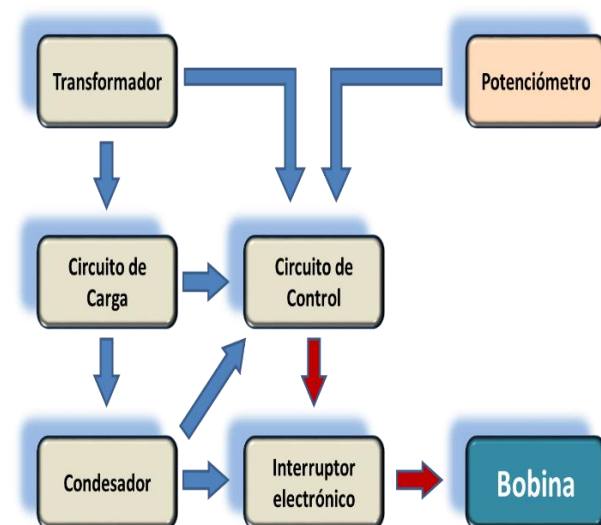


Fig. 2.1. Esquema simplificado de un estimulador magnético monofásico.

La intensidad de un campo magnético disminuye en función del cuadrado de la distancia y por lo tanto la mayor intensidad del mismo estará en la zona más próxima a la bobina de estimulación. La intensidad del campo magnético generado y del campo eléctrico inducido depende de las características del estimulador y la bobina, mientras que la distribución del campo eléctrico inducido dependerá de la geometría de la bobina y la anatomía del tejido subyacente.

Tipos de bobinas

Una bobina de estimulación está formada básicamente por una espira de cobre recubierta de material aislante junto con sensores y mecanismos de seguridad (Fig. 2.2).

Existen diferentes geometrías en la construcción de las bobinas de estimulación en función de los objetivos buscados: mayor o menor focalidad del estímulo, intensidad de la estimulación, orientación y profundidad de los campos magnéticos generados.

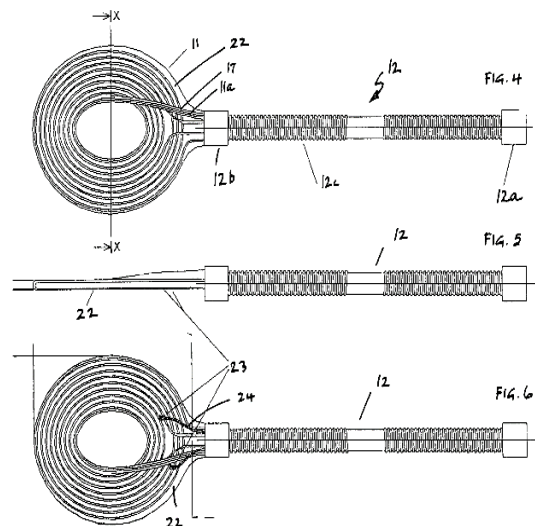


Fig. 2.2. Esquema de bobina circular. Patente EPI 611923. Philips, M. Gary, T.

La bobina de estimulación más utilizada es la circular con diámetro comprendido entre 80

y 100mm. Este tipo de bobinas son muy eficaces para el estímulo de la corteza cerebral y el nervio periférico pero su capacidad para focalizar el estímulo es escasa. En este tipo de bobinas, el campo magnético bajo su centro y por lo tanto el campo eléctrico inducido en ese punto se aproxima a cero. La máxima intensidad de campo la encontraremos en un círculo que ocupa la zona media de la misma [31] (Fig. 2.3).

En las bobinas circulares, sus caras van etiquetadas para poder identificar la circulación de la corriente y, por lo tanto el hemisferio preferentemente estimulado. Se ha convenido la utilización de las letras A y B para indicar el sentido de circulación de la corriente en la espira; cuando se estimula con la cara A, el sentido de circulación es antihorario lo que estimula preferentemente el hemisferio izquierdo y lo contrario cuando la cara visible es la B.

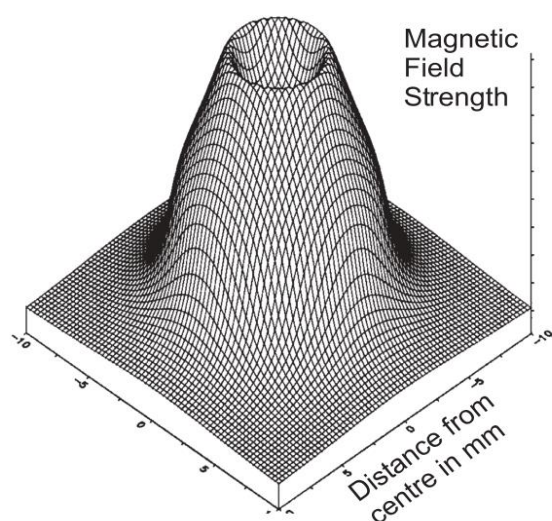


Fig. 2.3. Campo magnético bajo la bobina circular de Magstim de 90mm de diámetro [31].

Uno de los principales avances en el diseño han sido las bobinas en ocho, también llamadas en mariposa o dobles. Su diseño se realiza a partir de dos espiras de cobre contiguas, habitualmente situadas en el mismo plano y con un sentido de circulación de corriente contrario en cada una de ellas. El diseño de estas bobinas permite que el campo magnético generado sea máximo en la zona de contacto de las espiras

permitiendo una mayor precisión y focalidad del estímulo (Fig. 2.4).

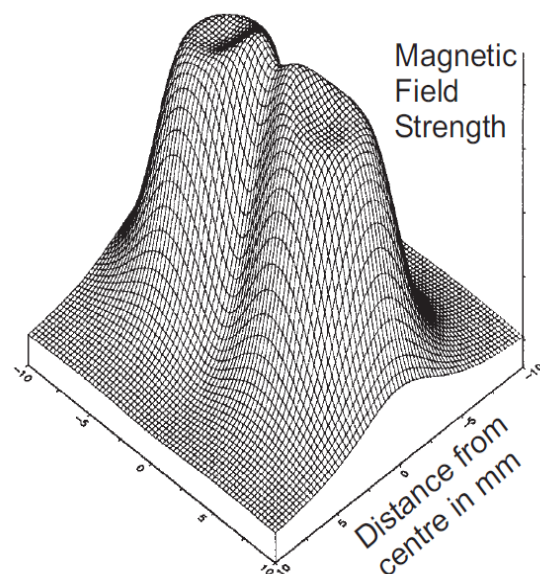


Fig. 2.4. Campo magnético generado bajo una bobina Magstim en ocho de 70mm [31].

Con el objetivo de aumentar más la precisión e intensidad del estímulo se han realizado diseños de bobinas en ocho con angulación de las espiras (bobinas cónicas) o entrecruzamiento de las mismas en su zona central [32] (Fig. 2.5).

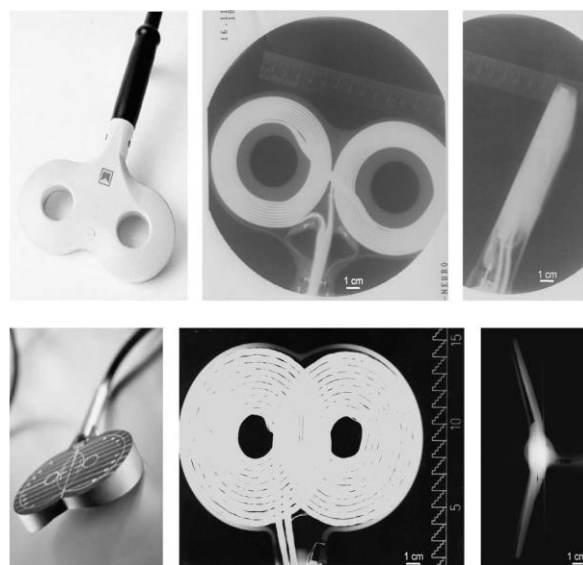


Fig. 2.5. Bobinas dobles de Magstim (arriba) y Medtronic (abajo) Obsérvese la superposición de las espiras en la zona central de la segunda [32].

Aparte de las bobinas descritas, existen modelos en ocho de menor diámetro para estímulos muy superficiales y precisos de la corteza, bobinas ventiladas o con refrigeración líquida para estímulo repetitivo. Recientemente se han introducido unas bobinas especiales en “H” que permiten estimulación en territorios cerebrales profundos [33].

No obstante, a pesar de los muchos modelos existentes, las bobinas siguen siendo grandes y pesadas; con la tecnología actual, la reducción de tamaño conlleva un calentamiento más rápido y por lo tanto una limitación del número de estímulos que se pueden aplicar. Es de esperar que en los próximos años estos problemas técnicos puedan ir mejorando y contemos con bobinas más precisas y manejables.

Tipos de estimuladores magnéticos

Los estimuladores magnéticos se clasifican en estimuladores de pulso único, de pulso pareado y estimuladores repetitivos.

Los estimuladores de pulso único son los de uso más extendido en la práctica clínica y los más útiles para el estudio de las vías motoras descendentes. Estos estimuladores generan estímulos únicos que pueden ser repetidos tras un nuevo ciclo de carga del condensador. El tiempo de carga varía en relación a la intensidad del estímulo utilizado durando en torno a 5 segundos en el caso de equipos monofásicos.

Según el tipo de estímulo, los estimuladores de pulso único pueden ser monofásicos, bifásicos y polifásicos.

Los estimuladores monofásicos son los más precisos y más utilizados; en este tipo de estimuladores, el campo magnético generado aumenta rápidamente hasta alcanzar su nivel máximo en unos 100µs retornando a la neutralidad en los siguientes 900µs [34]. En los estimuladores monofásicos el flujo de corriente

atraviesa el interruptor para dirigirse a la bobina y se impide su retorno mediante un diodo situado en paralelo.

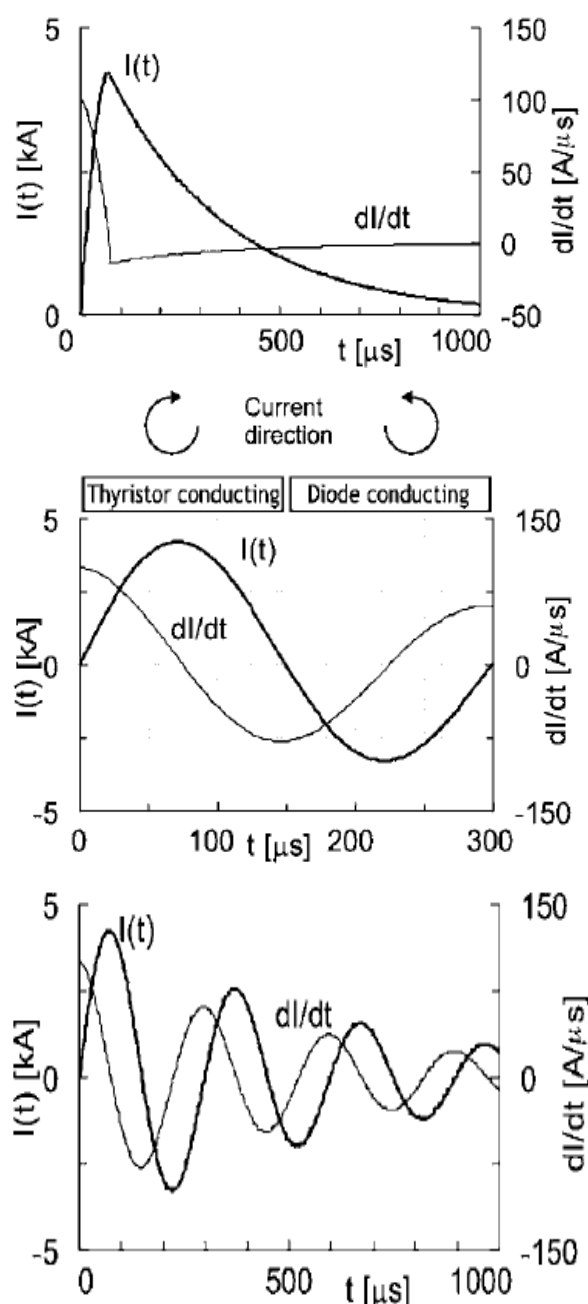


Fig. 2.6. Variación del campo eléctrico en función del tiempo en un estimulador monofásico (arriba) bifásico (medio) y polifásico (abajo). Modificado de [34].

En el caso de los estimuladores bifásicos una vez que el flujo de corriente ha atravesado el interruptor y alcanza su valor máximo, se dirige en sentido opuesto a través del diodo; el

interruptor se cerrará al finalizar la segunda fase del ciclo. Este tipo de estimuladores permiten estimular ambos hemisferios cerebrales en el mismo pulso, pero son menos precisos que los monofásicos cuando se utilizan bobinas circulares y se calientan con mayor rapidez.

Los estimuladores polifásicos son similares a los bifásicos pero sin que el cierre del thyristor se produzca al final de la segunda fase del ciclo permitiendo la repetición de los mismos. Son los menos utilizados y comparten los problemas de calentamiento con los bifásicos (Fig.2.6).

Los estimuladores de pulso pareado son en realidad dos estimuladores monofásicos conectados mediante un cable en “Y” a una única bobina, lo que permite la realización de dos pulsos consecutivos -generados cada uno en un estimulador- a través de ella. La intensidad de cada uno de los pulsos se puede regular de manera independiente, al igual que el intervalo interestímulo (ISI) en pasos de 1ms o inferiores. Su principal indicación es la valoración de la excitabilidad de la corteza cerebral.

Los estimuladores repetitivos son bifásicos y pueden alcanzar frecuencias de estimulación de hasta 100Hz con intensidades que oscilan entre el 100% y el 40% del pulso único

en relación inversa a la frecuencia de estímulo. Los trenes de estímulos se prolongan durante varios segundos y son programables en cuanto a intensidad, duración y frecuencia, permitiendo incluso la elaboración de paradigmas complejos combinando dos frecuencias de estimulación diferentes.

La principal limitación de estos estimuladores es el calentamiento de la bobina, motivo por el cual se han diseñado bobinas que incluyen distintos sistemas de refrigeración.

Los estimuladores repetitivos son utilizados para interrumpir una tarea determinada lo que permite determinar áreas cerebrales implicadas en la misma o como tratamiento de algunas patologías psiquiátricas/neurológicas mediante la modulación de la excitabilidad cerebral a largo plazo que puede inducir este tipo de estimulación.

En los últimos años han surgido sistemas de estimulación magnética transcraneal neuronavegada que permiten el posicionamiento de la bobina sobre el área cerebral a estimular mediante el uso de una reconstrucción tridimensional de la resonancia magnética del paciente. Estos sistemas pueden ser combinados con cualquiera de los estimuladores previamente descritos.

3.- Principios Básicos

3.-Principios básicos.

La estimulación magnética se rige por el principio de inducción electromagnética, de modo que la corriente eléctrica que circula por la bobina de estimulación (corriente primaria) genera un campo magnético variable de dirección perpendicular a la corriente. Este campo induce a su vez una corriente eléctrica secundaria en un conductor próximo; en nuestro caso, la corteza cerebral [35] donde despolariza la membrana de las neuronas sobre las que actúa. La corriente secundaria inducida circula en sentido opuesto a la corriente primaria (Fig. 3.1).

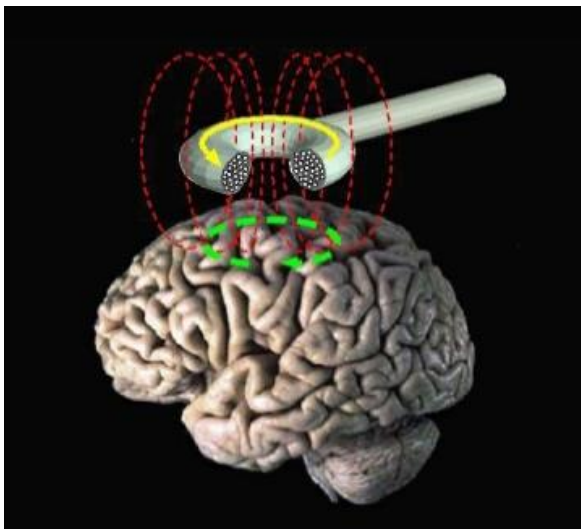


Fig. 3.1. Representación de las corrientes eléctricas primaria (amarillo), secundaria (verde) y del campo magnético (rojo). Obsérvese la disposición perpendicular del campo magnético, respecto a las corrientes primaria y secundaria.

El valor pico del campo magnético (B) generado en una bobina depende directamente de la intensidad de corriente (I) que circula a través de la misma.

$$\vec{B}(\rho) = \frac{\mu_0 I_0}{2\pi\rho} \hat{\theta}$$

En los estimuladores magnéticos convencionales la diferencia de potencial en el estimulador se sitúa en torno a 3000V, la

intensidad de corriente que circula por la bobina es de aproximadamente 5000 A y el pico de campo magnético generado puede alcanzar hasta 2 T en función de la bobina utilizada.

La magnitud del campo eléctrico secundario es directamente proporcional a la variabilidad del campo magnético en función del tiempo.

$$E \sim dB/dt$$

Donde E es el campo eléctrico, B el magnético y t el tiempo. De esto se deduce que la intensidad de la corriente secundaria depende directamente de la intensidad de corriente que circule a través de la bobina.

Otro factor importante es el tiempo que tarda el campo magnético en alcanzar su valor pico, cuanto menor sea ese tiempo, menor será el valor del pico requerido para que se produzca la despolarización de la membrana, por lo tanto, la reducción del tiempo de ascenso del campo magnético permite trabajar con menores intensidades disminuyendo el calentamiento de las bobinas.

Heterogenicidad y anisotropía

El cerebro es un conductor heterogéneo. El líquido cefalorraquídeo, la sustancia blanca y la sustancia gris presentan conductividades muy diferentes (1.79, 0.48 y 0.7 Siemens/m respectivamente). El cráneo no se suele considerar debido a su baja conductividad (cien veces inferior a la de la sustancia blanca), lo que hace que el campo eléctrico que se induce en él sea próximo a cero. A pesar de estas grandes diferencias de conductividad, en los estudios in vitro realizados con modelos homogéneos y heterogéneos se ha podido comprobar que el error en la medición del campo eléctrico inducido por la estimulación magnética cuando se utilizan modelos homogéneos no supera el 5% con respecto a los heterogéneos [36].

La anisotropía se define como la propiedad de la materia por la cual alguna de sus cualidades, como la conductividad, varían según la dirección en que son examinadas.

En el caso de la estimulación magnética, la importancia de la anisotropía radica en que la respuesta de la corteza al estímulo dependerá de la dirección de la corriente inducida. En el caso de la corteza motora, la más estudiada, es conocido que la respuesta es óptima cuando la corriente inducida es perpendicular a la orientación del giro precentral [37,38]. Como posible explicación fisiológica a este fenómeno está la evidencia histológica de que los axones de las interneuronas en la corteza motora tienden a distribuirse en ese mismo sentido [39,40].

La importancia de la anisotropía para otras áreas de la corteza está muy poco estudiada, aunque se ha podido demostrar una mayor eficacia para el bloqueo de tareas cognitivas con dirección de corriente antero lateral en el cortex prefrontal derecho [41] y en el cortex occipital, en el cual el umbral de producción de fosfenos es menor para direcciones de corriente latero-mediales [42-44].

Mecanismos fisiológicos

Los mecanismos fisiológicos implicados en la generación de un estímulo que se trasmite a través del haz corticoespinal tras el estímulo de la corteza motora son poco conocidos.

El estímulo eléctrico sobre la corteza motora de primates permite registrar con electrodos epidurales situados a diferentes niveles de la unión cérvico-bulbar una secuencia de ondas, que se repiten de manera casi periódica. La más precoz de las ondas fue denominada onda D (Direct wave) y se supone que se origina por la estimulación directa de los axones de las células piramidales, ya que se puede obtener incluso en especímenes a los que se les ha realizado una ablación cortical. La onda D es única y tras ella se pueden registrar varios

potenciales tardíos que desaparecen con la ablación de la corteza y que corresponderían a potenciales generados en la célula piramidal por su activación indirecta (transináptica) a través de interneuronas corticales; estos potenciales fueron denominados ondas I (Indirect waves) (Fig. 3.2) [45,46]. Tanto las ondas D como los potenciales I sucesivos son generados por las mismas neuronas piramidales como se demostró mediante registros intracelulares [46].

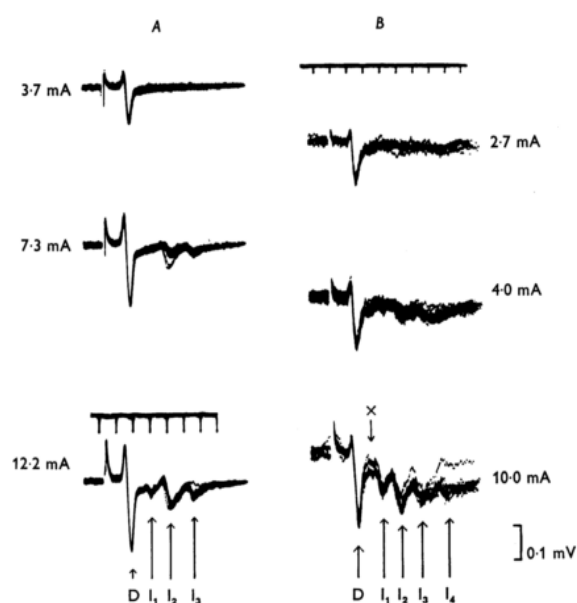


Fig. 3.2. Registro epidural en primates a nivel C4-C5. Estímulo eléctrico anódico sobre corteza motora. Obsérvese la predominante onda D y la aparición sucesiva de ondas I en relación al aumento de intensidad. Los trazados A y B corresponden a dos animales diferentes. Tomado de [45].

Cualquier estímulo eléctrico, aplicado sobre la corteza difundirá a través de la misma en función de las características físicas del tejido cerebral, pero existe también una difusión fisiológica, mucho más difícil de cuantificar debida a la activación de redes neuronales capaces de generar potenciales postsinápticos a distancia del estímulo aplicado [47].

El estímulo magnético sobre la corteza induce corrientes eléctricas capaces de estimular múltiples neuronas de diferente tamaño y localización, pertenecientes a redes neuronales

tanto inhibitorias como excitatorias. La respuesta final obtenida con el estímulo dependerá no sólo de las características del mismo sino de las complejas interacciones entre las redes neuronales estimuladas.

El estímulo magnético sobre la corteza motora es capaz de generar una actividad que desciende por el haz corticoespinal, de características similares al que se produce con la estimulación eléctrica y que puede ser registrada a distintos niveles del tronco del encéfalo o la médula espinal [45,47-50].

Los primeros estudios en humanos que demostraron la generación de ondas D e I tras la estimulación magnética de la corteza motora se realizaron en pacientes sometidos a cirugía de columna y por lo tanto anestesiados [51-53]. En estudios más recientes los registros se han realizado en pacientes con electrodos implantados en columna para el tratamiento del dolor refractario sin presencia de fármacos anestésicos, lo que aporta mayor validez a los datos obtenidos [54,55].

En los registros de células piramidales aisladas realizados en primates destacan los siguientes hallazgos [47]:

- La EMT es capaz de inducir una respuesta repetitiva de la célula piramidal (una onda D y 3-4 ondas I rítmicas con un intervalo en torno a 1,6ms).
- La EMT es capaz de estimular neuronas piramidales de distinto calibre y, por lo tanto de distinta velocidad de conducción.
- Las neuronas de mayor calibre tienen menor umbral de excitabilidad para las ondas D y las de menor calibre para las ondas I.
- El estímulo eléctrico cortical induce con más facilidad ondas D que el magnético.

- Las ondas D e I inducidas por estímulos eléctricos o magnéticos no son registradas en movimientos voluntarios.

Cuando se aplica un estímulo eléctrico transcraneal anódico sobre el área de la mano (cátodo en vertex) el primer potencial registrado a nivel cervical presenta una latencia de 2 a 2,6 ms y sería equivalente al potencial D descrito por Patton con el estímulo eléctrico cortical directo. Característicamente, este potencial no varía su latencia ni su amplitud con la contracción muscular voluntaria (CMV), lo que sugiere que la activación se produciría directamente sobre el axón de la célula piramidal, en algún lugar de bajo umbral próximo al cono axónico [56]. Cuando el estímulo anódico es aplicado a intensidades próximas al umbral, la onda D va seguida de potenciales I. Si se invierte la polaridad del estímulo eléctrico se observa un alargamiento de la latencia del potencial D, lo que sugiere un lugar diferente de estímulo más próximo al cuerpo celular (Fig. 3.3) [47].

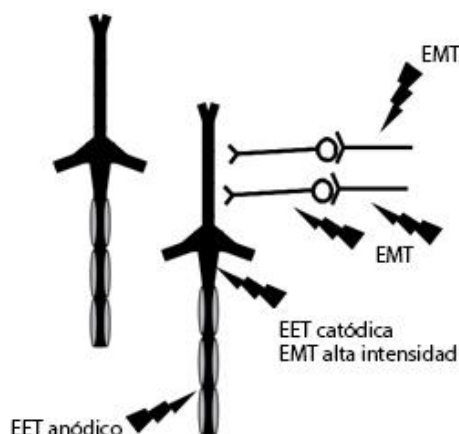


Fig. 3.3. Posibles lugares de estimulación de la célula piramidal con estímulo eléctrico (EET) o magnético (EMT). La EET catódica actúa en un lugar próximo al cono axónico, y algo más distal con estímulo anódico. En el caso de la EMT la activación se produce preferentemente sobre las interneuronas. Si el EMT es de intensidad elevada actuaría también sobre el cono axónico. Modificado de [47].

Si el estímulo transcraneal sobre el área motora de la mano se aplica mediante un estimulador magnético monofásico y una bobina focal, el primer potencial registrado a nivel cervico bulbar tiene una latencia en torno a 1-1,5ms mayor que el potencial D obtenido con estímulo eléctrico anódico. El aumento de la intensidad de estímulo produce la aparición de un componente precoz de baja amplitud que sería el equivalente a la onda D y el aumento de amplitud y la incorporación sucesiva de componentes tardíos (ondas I) con una latencia interpico prácticamente fija de 1,5ms. La CMV produce también un aumento de la amplitud y del número de componentes indirectos registrados (Fig. 3.4) [47,57].

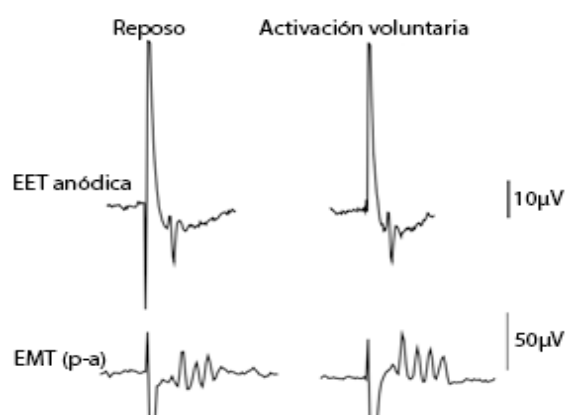


Fig. 3.4. Efecto del aumento de la excitabilidad cortical motora mediante CMV. En el caso del estímulo eléctrico, la CMV no modifica los potenciales evocados registrados. Con estímulo magnético, la activación produce aumento de la amplitud y del número de ondas I. Modificado de [47].

Del estudio de los potenciales D e I registrados a nivel cervico-bulbar se puede deducir que la EET tiene una acción preferentemente subcortical (produce la respuesta motora mediante la onda D) mientras que la EMT actúa principalmente a nivel de la corteza (produce la respuesta mediante la suma de ondas I); no obstante, esta evidencia no debe ser afirmada de modo categórico ya que el aumento de la intensidad de estímulo en cualquiera de las dos técnicas favorece la generación de ambos tipos de ondas (D e I)

minimizando las diferencias fisiológicas existentes entre ambos tipos de estimulación.

La EMT y la EET son medios excelentes para probar o alterar la función de un área de la corteza, pero en ningún caso imitan el comportamiento de la corteza cerebral en la actividad motora voluntaria, ni siquiera en el caso de los movimientos fluidos de una extremidad inducidos por largos trenes de estímulos eléctricos. Esta afirmación se sustenta desde el punto de vista anatomo-funcional en las amplias redes neurales corticales y subcorticales implicadas en el movimiento voluntario y fisiológicamente en el hecho de que las secuencias de ondas D e I descritas previamente, no han podido ser nunca registradas en el movimiento voluntario.

Orientación de la bobina

Con el uso de bobinas focales y estimuladores monofásicos, es posible inducir corrientes eléctricas con una orientación determinada sobre la corteza cerebral. El menor umbral de activación de la corteza motora se consigue en aquellas posiciones de la bobina en las que la corriente secundaria actúa sobre M1 en una dirección pósterio-anterior. En estas condiciones, con intensidades próximas al umbral se puede registrar a nivel cortico medular una secuencia de ondas I a una frecuencia aproximada de 600Hz. El aumento de la intensidad induce la generación de una onda más precoz a latencia similar a la onda D del estímulo eléctrico transcortical. La CMV induce un aumento de la excitabilidad de la corteza que se expresa como un aumento en la amplitud de las ondas I registradas hasta en un 50% sin que se modifique el umbral de aparición de la onda D [58].

Si se invierte el sentido de la corriente a antero-posterior, la primera respuesta registrada en la unión cervico-bulbar se retrasa aproximadamente 3 ms es decir esta posición parece activar de manera preferente la onda I₃ en lugar de la onda I₁, e incluso el aumento de la

intensidad produce una respuesta ligeramente distinta a la registrada con orientación postero-anterior. Este hallazgo sugiere que las poblaciones estimuladas varían en función de la orientación de la corriente inducida, probablemente en relación a la orientación de los axones de las distintas poblaciones neuronales implicadas en la generación de la respuesta [59,60].

Si la bobina focal se orienta de manera que se induzca una corriente latero-medial atravesando la corteza motora, a intensidades umbral se genera una onda D de latencia y amplitud similares a la generada con estímulo eléctrico, este hecho indicaría que esta posición de la bobina estimula directamente sobre el axón en lugar de producir una activación transináptica.

El uso de estimuladores bifásicos al inducir una corriente que se dirige inicialmente en un sentido y posteriormente en el opuesto ofrece resultados menos consistentes que los descritos para la estimulación monofásica con respecto a la orientación de la bobina.

El uso de bobinas circulares genera una secuencia de ondas similar, pero no exactamente igual, a la obtenida con una bobina focal con orientación postero-anterior de la corriente inducida. Este tipo de bobinas favorece la aparición de la onda D a intensidades menores que la focal pero con una latencia 0,2ms mayor que la obtenida con EET. Este hecho, sugiere un origen de la misma en regiones más cercanas al soma, probablemente a nivel del cono [61].

4.- Aplicaciones y Seguridad

4.- Aplicaciones y Seguridad

La EMT es una potente herramienta para el estudio del sistema nervioso en los ámbitos diagnóstico, terapéutico y de investigación.

EMT diagnóstica y de investigación

La EMT es utilizada de modo rutinario para la valoración objetiva del sistema motor [62]. Uno de los parámetros más útiles en esta valoración es el conocido como tiempo de conducción central (TCC) que se obtiene por la sustracción de la latencia del potencial de acción muscular compuesto (PAMC) registrado sobre un músculo tras estímulo periférico a la latencia del PME tras estímulo en cortex contralateral al músculo registrado. El TCC es el tiempo empleado por el estímulo en alcanzar el pool de motoneuronas espinales o troncoencefálicas desde la corteza. La prolongación del TCC es indicativa de lesiones que afectan las vías corticoespinal o corticonuclear [63].

La Conducción Motora Central (CMC), que es el nombre con el que habitualmente se conoce este método, es un método sencillo de realizar y de gran utilidad en la valoración de multitud de enfermedades neurológicas que implican el sistema motor, como la enfermedad de motoneurona, la esclerosis múltiple o las mielopatías [64] así como en la detección de paresias de origen psicógeno en las que la CMC será de características normales [65].

Excitabilidad cortical

Existen distintos métodos de EMT capaces de evaluar el estado de excitabilidad del sistema motor en su totalidad o, de manera aislada, de la corteza motora. La valoración de alguno de ellos, es el objetivo de esta tesis, motivo por el cual se hará en este apartado una breve introducción de los mismos para realizar

un análisis más detallado en el apartado de discusión.

El **umbral motor de reposo (UMR)** representa la mínima intensidad necesaria para evocar mediante un EMT simple un PME reproducible. Este parámetro evalúa globalmente la excitabilidad del sistema motor y se altera por fármacos que actúan sobre los canales de sodio y calcio lo que sugiere que estaría relacionado directamente con la excitabilidad de la membrana neuronal [66-68].

Curva Estímulo-respuesta (CER).

Con esta metodología se analiza el crecimiento progresivo de la amplitud/área del PME mediante estímulos magnéticos de intensidad creciente a partir del UMR. Este método valora la excitabilidad de las neuronas circundantes a la zona de estímulo que podrían estar implicadas en la generación de las ondas I tardías mencionadas en el apartado 3.

Estimulación pareada. Las técnicas de doble estímulo básicamente consisten en la aplicación de 2 EMTs de intensidad determinada separados por un intervalo interestímulo (ISI) de tiempo variable a través de una bobina única. El primer estímulo se conoce como estímulo condicionante y el segundo como estímulo test. Existen distintos protocolos descritos de estimulación pareada que difieren en el tipo de bobina utilizada, en la intensidad del estímulo condicionante (subumbral o supraumbral) y en los ISIs evaluados. En conjunto, las técnicas de estimulación pareada valoran la influencia de las redes interneuronales de carácter excitatorio o inhibitorio sobre las neuronas motoras del cortex cerebral [69]. De modo muy sinóptico, el estímulo condicionante es capaz de activar simultáneamente redes interneuronales excitatorias e inhibitorias que actúan sobre las neuronas piramidales en distintos tiempos. La amplitud/área del PME test se verá aumentada o reducida en función del carácter inhibitorio o excitatorio de la red que esté actuando sobre la neurona piramidal en el momento de aplicar el estímulo test. Este tiempo es el que conocemos

como ISI y es el que se modifica por el explorador.

Mediante las técnicas de estimulación pareada se han definido 2 periodos de inhibición y uno de facilitación:

- **SICI** (Short intracortical inhibition) para ISIs comprendidos entre 1 y 5 ms.
- **ICF** (Intracortical facilitation) para ISIs entre 8 y 30 ms.
- **LICI** (Long intracortical inhibition) para ISIs entre 50 y 200 ms.

El SICI se ha relacionado especialmente con sistemas GABA-A y dopamina [70], el ICF con sistemas dependientes de receptores glutamatérgicos (NMDA y no-NMDA), y el LICI con sistemas en los que predomina la función GABA-B [63].

Existen otras metodologías de doble estímulo con 2 bobinas. Muchas de ellas son utilizadas exclusivamente a nivel experimental y permiten valorar la relación existente entre el área cerebral sobre la que se aplica el estímulo condicionante y el área en la que se aplica el estímulo test, así como el tiempo necesario para su interacción (cronometría). Entre estas técnicas destaca la conocida como “**Inhibición transcallosa**” en la que el estímulo sobre la corteza motora de un hemisferio inhibe a través del cuerpo calloso el PME obtenido por estímulo sobre la corteza motora contralateral [71].

Inhibición aferente de corta latencia (SAI). Es una técnica de doble estímulo en la que el estímulo condicionante es un estímulo eléctrico sobre un tronco nervioso periférico y el test un estímulo magnético sobre la corteza motora [72,73]. Esta técnica valora la integración sensitivo motora en corteza y se relaciona con la integridad de los sistemas colinérgicos centrales [74-78].

El Periodo Silente Central (PSC). Es otra de los métodos utilizados para valorar la excitabilidad del sistema motor. Un estímulo

único aplicado sobre la corteza motora mientras el sujeto realiza una contracción voluntaria del músculo de registro produce una pausa prolongada de la actividad electromiográfica inmediatamente después del PME. Los mecanismos implicados en el PSC parecen comunes, al menos en parte, a los del LICI y dependientes de receptores tipo GABA-B [79,80].

Maapeo y plasticidad cortical

Mediante la EMT podemos estimular o inhibir funciones de determinadas áreas de la corteza y, de este modo, definir un mapa funcional de su distribución. De modo general podemos asumir que las funciones efectoras, como la motora, [81] se pueden mapear mediante pulsos únicos que producen PMEs registrables y medibles. Determinadas funciones cerebrales pueden ser interferidas mediante pulsos únicos o mediante trenes de pulsos a determinada frecuencia que producen una “extinción funcional” de la tarea, como por ejemplo la lectura, [82,83] la memoria [84] o la emisión del lenguaje [85,86]. Este fenómeno es también conocido como “lesión virtual”.

Las modificaciones en el tamaño o distribución de los mapas funcionales tras una lesión o tras la realización de tareas de aprendizaje permiten evaluar la plasticidad de la corteza cerebral.

Los métodos de mapeo cortical, han mejorado su potencialidad en los últimos años gracias a la utilización de los sistemas de neuronavegación.

La EMT no sólo es útil para valorar los fenómenos plásticos de la corteza, sino que es capaz, por si misma, de inducir fenómenos de plasticidad. El estímulo magnético repetitivo a frecuencias inferiores a 1Hz induce una disminución de la excitabilidad cortical [87] mientras que frecuencias superiores a 5Hz producen un incremento de la misma [88]. Los

mecanismos responsables de esta variación en la excitabilidad parecen depender de la modificación de la fuerza sináptica y corresponderían a los conocidos fenómenos de potenciación a largo plazo (LTP) y depresión a largo plazo (LTD).

Terapéutica

La capacidad de la EMT repetitiva (EMTr) para inducir fenómenos plásticos de aumento o disminución de la excitabilidad en determinadas áreas de la corteza hizo que se pensara en las posibilidades terapéuticas de estos fenómenos para determinadas patologías neurológicas o psiquiátrica.

El principal problema es la breve duración de las modificaciones inducidas en la excitabilidad. Se ha conseguido mantener los efectos durante periodos prolongados de tiempo mediante protocolos de tratamiento que realizan estimulaciones repetitivas diarias durante varias semanas.

Recientemente un grupo de expertos ha elaborado unas guías de tratamiento con EMT repetitiva basadas en las evidencias publicadas hasta el mes de marzo del presente año [89].

En estas guías se establece una evidencia tipo A o definida de la EMTr para el dolor neuropático y la depresión y de tipo B o probable para los síntomas negativos de la esquizofrenia y la rehabilitación del ictus.

Es de esperar que en los próximos años se incorporen un número creciente de patologías susceptibles de ser tratadas con EMTr y se establezcan nuevos protocolos de mayor eficacia y duración del efecto.

Seguridad de la EMT

La EMT es una técnica segura y bien tolerada para su uso en humanos. Los riesgos de utilización de estímulo simple o pareado son insignificantes tanto en niños [90] como en adultos. Los principales efectos secundarios, en su mayoría leves, son observados cuando se utiliza la EMTr a elevadas frecuencias de estímulo.

El efecto secundario más frecuentemente encontrado es la cefalea transitoria que cede espontáneamente o tras analgesia mínima.

El efecto secundario más importante es la posibilidad de inducir crisis convulsivas; el riesgo estimado de esta complicación es inferior al 1% en el caso de la EMTr a altas frecuencias y mucho menor a frecuencias bajas de estímulo.

Las principales contraindicaciones (relativas) al uso de la EMT son el uso de marcapasos, los implantes metálicos intracraneales y la historia personal o familiar de epilepsia.

Un detallado estudio de los riesgos y complicaciones de la EMT así como sus recomendaciones de uso puede ser consultado en los trabajos de Wassermann [91] y Rossi [92]

5.- Hipótesis y Objetivos

5.- Hipótesis y Objetivos

La finalidad nuclear de este trabajo, es la valoración metodológica de la EMT en el estudio de la excitabilidad cortical motora de individuos normales de ambos sexos, distribuidos en grupos de diferentes edades.

La abundante bibliografía al respecto presenta resultados muy heterogéneos, especialmente en lo que respecta al método utilizado.

Son escasos los laboratorios donde se realizan estudios de valoración de la excitabilidad cortical mediante EMT y en la mayoría se utilizan bobinas focales, lo cual, como se discutirá posteriormente, complica la metodología de exploración.

En la práctica clínica de la EMT el uso de bobinas focales está menos extendido que el de las bobinas circulares (no-focales) dificultando el acceso a estas metodologías por parte de muchos laboratorios EMT.

Planteamos como **hipótesis** que los distintos métodos de valoración de la excitabilidad cortical motora pueden ser realizados con la bobina circular (no-focal).

Los **objetivos** puntuales que se prevén alcanzar con la elaboración de esta tesis son los siguientes:

a) Demostrar la utilidad de la bobina circular en relación a los datos publicados

con bobinas focales, en los distintos métodos de valoración de la excitabilidad cortical con EMT.

b) Demostrar la ausencia de diferencias en relación a la edad y el sexo del individuo.

c) Comparar las posibles diferencias entre los datos obtenidos con la medición de la amplitud y el área en la elaboración de las curvas de excitabilidad con estimulación pareada.

d) Obtener valores normativos del UMR con bobina circular utilizando el módulo BiStim, y determinar la utilidad del UMR en la determinación de la dominancia hemisférica.

e) Obtener valores normativos para los periodos SICI, ICF y LICl mediante los métodos descritos de estimulación pareada con ISIs cortos y largos.

f) Comparar las técnicas de estimulación subumbral-supraumbral (Sb-Sp) y supraumbral-supraumbral (Sp-Sp) para la ICF en sus intervalos ISI_{16} e ISI_{20} .

g) Valorar la influencia de la CMV sobre los periodos de facilitación/inhibición obtenidos en el protocolo Sp/Sp para ISIs largos.

h) Valorar la influencia de la intensidad del EMT y el grado de CMV sobre la duración del PSC.

i) Analizar la presencia de “actividad intermedia” durante el PSC y evaluar su persistencia en relación con la intensidad de estímulo y el grado de CMV.

j) Evaluar las variaciones en la duración del PSC obtenido con estimulación pareada de diferentes intervalos de estímulo.

k) Obtener valores normativos de las curvas de estimulación pareada en un grupo restringido de individuos de edad avanzada. (>66 años).

6.- Material y Métodos

6.-Material y Métodos

Sujetos

Se evaluaron un total de 40 voluntarios sanos normales con edades incluidas entre los 20 y los 59 años que dieron su consentimiento oral para la realización del estudio.

Los individuos fueron distribuidos por décadas en 4 grupos etarios de 10 individuos cada uno. En cada grupo de edad hubo un 50% de sujetos de cada sexo.

El estudio se completó con un grupo de 10 individuos (50% mujeres) de edad avanzada comprendidos entre los 66 y los 82 años en los que se realizó un estudio reducido.

Los 50 individuos estudiados fueron diestros.

Estimuladores magnéticos

El estímulo se realizó mediante dos estimuladores magnéticos monofásicos, modelo Magstim 200 conectados entre sí mediante el módulo BiStim. Este sistema permite la realización de pares de estímulos a través de una única bobina de estimulación con intervalos interestímulo (ISIs) comprendidos entre 1 y 999 ms regulables en pasos de 1ms.

La utilización del módulo BiStim reduce la potencia del estimulador en aproximadamente un 20% del máximo obtenido con un único módulo Magstim 200.

Bobina de estimulación:

Se utilizó una bobina circular de la marca Magstim de 90 mm de diámetro medio (diámetro interno 66mm, diámetro externo 123 mm), con 14 vueltas de espira y potencia de estímulo máxima de 2T. La bobina se situó centrada en

vertex y para facilitar el mantenimiento de su posición a lo largo de la exploración se utilizó un soporte metálico articulado fabricado específicamente.

Registro del PME

El registro de los PMEs se realizó sobre el músculo primer interóseo dorsal (PID) de la mano derecha mediante electrodos de superficie autoadhesivos y desechables. El electrodo activo situado sobre el vientre muscular y el referencial sobre el tendón a unos 3cm de distancia, (aproximadamente a nivel de la articulación metacarpo-falángica).

Monitorización de la CMV

Cuando la estimulación pareada se realizaba con CMV, se determinó la intensidad de contracción realizada por el individuo mediante un transductor de fuerza modelo "Interface" conectado a un equipo Tonnie DA-IV en modo osciloscopio.

Electromiógrafo y análisis de la señal

La señal registrada fue almacenada y analizada con un electromiógrafo marca Nihon Kohden, modelo Neuropack Sigma, de cuatro canales.

El electromiógrafo se configuró como "Maestro" y se conectó a través de un cable BNC al sistema de estimulación magnética que fue configurado en modo "Esclavo", de modo que la señal de disparo del estímulo se realizaba desde el electromiógrafo.

Condiciones de exploración

Todos los individuos fueron informados del objeto del estudio y dieron su

consentimiento. Se les realizó una historia clínica con el objetivo de descartar lesiones neurológicas que pudieran alterar los resultados del estudio y se les interrogó respecto al uso de tratamientos con fármacos depresores o activadores del SNC.

Antes de comenzar la exploración, los individuos fueron tallados y se les realizó una craneometría para determinar la situación del vertex, cuya posición fue marcada con un rotulador indeleble. La marca sirvió para verificar la correcta situación de la bobina de estimulación a lo largo de la exploración.

La correcta situación de los electrodos se verificó mediante el registro de la actividad electromiográfica producida por la CMV y mediante el registro del PME obtenido tras estímulo eléctrico catódico sobre el nervio cubital derecho en carpo.

En las exploraciones que requerían CMV se conectó el altavoz del electromiógrafo para que el paciente escuchara el sonido producido por la contracción y le sirviera de ayuda, junto con la visión del trazado en el osciloscopio para mantener una contracción lo más homogénea posible.

La exploración se realizó con el paciente en decúbito supino sobre una camilla en un ambiente tranquilo y con escasa luz ambiente, con el objetivo de mantener un nivel de alerta aproximadamente constante.

La bobina circular se situó tangencial al cráneo y centrada en vertex con la cara A orientada hacia el explorador (sentido de la corriente primaria contraria a las agujas del reloj), de modo que la corriente secundaria fluya en sentido postero-anterior en el hemisferio izquierdo, asegurándose así su estimulación preferente. La correcta posición de la bobina fue controlada visualmente y corregida, si era necesario, en los periodos interestímulo.

Durante los estímulos, la superficie de la bobina se presionó ligeramente sobre la cabeza del sujeto para evitar una interfase de aire entre

ambos que disminuyera la transmisión del estímulo magnético.

Umbral motor de reposo

El umbral motor de reposo (UMR) se definió como la intensidad mínima de estímulo necesaria para obtener un PME identificable en al menos el 50% de los estímulos aplicados [93].

El número de estímulos utilizados en este estudio para la determinación del umbral fueron 6 y la determinación del UMR se realizó siempre con la bobina de estimulación conectada al módulo BiStim para evitar los errores generados por la disminución de la potencia del estimulador provocada por el uso de este módulo.

El umbral de reposo se determinó para ambos hemisferios.

Intensidad de estímulo

En los estimuladores Magstim 200 la intensidad de estímulo no expresa un valor absoluto sino que viene indicada como el porcentaje de la máxima intensidad suministrada por el equipo (100%) y depende de la bobina utilizada y el tejido sobre el que se estimula; por lo tanto la intensidad viene dada por una cifra comprendida entre 0 y 100%.

Convencionalmente en los trabajos sobre estimulación magnética, no se utiliza el valor de intensidad absoluta que indica el estimulador sino que se expresa como porcentaje del UMR.

En este estudio, para la realización de las curvas de estimulación pareada se han utilizado estímulos de intensidad subumbral (80% UMR) y supraumbral (120% UMR). De modo aclaratorio utilizaremos un ejemplo. En un sujeto con UMR de 40, la intensidad utilizada para el estímulo subumbral sería de 32 (80% UMR) y para el supraumbral de 48 (120% UMR).

Contracción muscular voluntaria (CMV)

El grado de CMV se midió mediante un transductor conectado a un osciloscopio. Al inicio del estudio se solicitó a los sujetos que hicieran una máxima contracción sobre el transductor de fuerza para determinar en el osciloscopio el grado máximo de contracción y así poder calcular el punto de corte que correspondería al 25%, 50% y 75% de la actividad muscular máxima.

Una vez determinados estos puntos se entrenó al individuo a mantener de manera constante ese grado de contracción, mediante una doble retro-alimentación; visual, observando la pantalla del osciloscopio y auditiva, referida al sonido escuchado en el electromiógrafo durante la CMV.

En el estudio del PSC se entrenó también a los individuos a mantener la CMV tras el EMT con el objeto de determinar adecuadamente su duración.

PAMC de nervio cubital en carpo

Se realizó estímulo catódico en carpo con registro en PID derecho. Se aumentó la intensidad del estímulo hasta obtener un potencial estable de amplitud máxima. Se registraron 2 potenciales superponibles.

Protocolos de estimulación pareada

Los protocolos de estimulación magnética pareada consisten en aplicar sobre una misma zona de la corteza y a través del mismo estimulador 2 estímulos separados por un intervalo de tiempo determinado. El primer estímulo se denomina estímulo condicionante (S_1) y el segundo, estímulo test (S_2); el periodo de

tiempo entre ambos estímulos se denomina intervalo interestímulo (ISI).

Para la evaluación de resultados en aquellos protocolos en los que se utilizan estímulos supraumbral es necesario disponer de un “PME basal” obtenido en PID tras aplicar un estímulo 120% UMR sobre corteza. El PME basal se estimó en dos ocasiones, al principio y al final de la exploración tanto en la condición de reposo como en la de CMV y para su obtención se aplicaron seis estímulos simples.

En este estudio se realizaron en cada individuo tres series distintas de estímulos pareados:

- Con ISIs cortos (de 1 a 20ms) en reposo.
- Con ISIs largos (de 16 a 500ms) en reposo.
- Con ISIs largos con CMV del 25%.

ISIs cortos en reposo (Sb/Sp)

- **PID:** Reposo.
- **N° de estímulos por ISI:** 6.
- **S_1 :** Subumbral **S_2 :** Supraumbral (Sb/Sp).
- **ISIs** 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 y 20ms.

ISIs largos en reposo (Sp/Sp)

- **PID:** Reposo.
- **N° de estímulos por ISI:** 6.
- **S_1 :** Supraumbral **S_2 :** Supraumbral (Sp/Sp).
- **ISIs:** 16, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 300 y 500ms.

ISIs largos con CMV (Sp/Sp)

- **PID:** CMV del 25%.
- **N° de estímulos por ISI:** 6.
- **S_1 :** Supraumbral **S_2 :** Supraumbral (Sp/Sp).
- **ISIs:** 16, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 300 y 500ms.

Periodo silente central (PSC)

El PSC se obtuvo mediante estímulo magnético único con CMV baja (aproximadamente 25% del máximo) media (50% del máximo) y máxima (100%) a intensidades de estímulo fijas del 50% 70% y 90% del Magstim, no referidas al UMR. Para cada condición intensidad-activación, se realizaron al menos 6 estímulos válidos, descartando aquellos en los que la CMV no fue adecuada.

La realización del protocolo de estimulación pareada en ISIs largos con CMV permitió también la determinación de la duración del PSC tras S_2 para cada intervalo de estudio y compararla con el PSC basal.

Grupo de edad avanzada

Como se ha comentado previamente se estudiaron diez individuos normales de edad avanzada. Debido a las características de este grupo, se optó por realizar un estudio reducido que requiriera un menor tiempo de exploración. En estos individuos se realizaron exclusivamente los protocolos de estimulación pareada en reposo con un número reducido de ISIs.

ISIs cortos en reposo (Sb/Sp)

- **PID:** Reposo.
- **N° de estímulos por ISI:** 6.
- **S₁:** Subumbral **S₂:** Supraumbral (Sb/Sp).
- **ISIs:** 1, 2, 3, 5, 10, 12, 14 y 16ms.

ISIs largos en reposo (Sp/Sp)

- **PID:** Reposo.
- **N° de estímulos por ISI:** 6.
- **S₁:** Supraumbral **S₂:** Supraumbral (Sp/Sp).
- **ISIs:** 20, 30, 80, 100 y 300ms.

Análisis de datos

Los parámetros de señal analizados varían en función del protocolo de estudio utilizado.

Los datos, una vez analizados se introdujeron en una base de datos de Access programada específicamente para este estudio.

La representación gráfica de las curvas de estímulo pareado se realizó con el programa Excel.

PAMC de nervio cubital en carpo

Se determinaron los valores de latencia, amplitud pico-pico y área del pico negativo sobre la respuesta directa registrada, sin procesar.

PME basal

Los 6 potenciales motores registrados cada vez que se determinó el PME basal al inicio y al final de la exploración, en condiciones de reposo y con CMV, fueron rectificadas y promediados.

Se midieron los valores de latencia, amplitud del pico negativo y área del pico negativo sobre la respuesta rectificada y promediada.

Los valores medios de las dos respuestas basales, obtenidas en cada condición, son los que fueron utilizados para el estudio.

ISIs cortos en reposo (Sb/Sp)

En este protocolo, el estímulo condicionante se realiza con intensidad subumbral y no genera PME. Sólo se obtiene PME con el estímulo test que modificará sus

parámetros de área y amplitud en función del ISI utilizado.

Para cada par de estímulos se realizaron seis ensayos que fueron almacenados en el electromiógrafo. Posteriormente las respuestas fueron rectificadas y promediadas. En la respuesta procesada se determinó la latencia del PME, y la amplitud y área del pico negativo del PME obtenido tras el estímulo test.

Para calcular el porcentaje de inhibición o facilitación se compararon los valores de amplitud y área de la respuesta promediada con la del estímulo basal, igualmente promediado obtenido en las condiciones explicadas previamente. De manera que valores de porcentaje inferiores a 100 son indicativos de inhibición y superiores de facilitación. Para el cálculo del porcentaje de modificación se utilizó la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Amplitud (área) test}}{\text{Amplitud (área) basal}} \times 100$$

Cuando el porcentaje era inferior al 90% del basal se consideró que en ese ISI existía inhibición; si el porcentaje superaba el 110% del basal existía facilitación y cuando se encontraba entre el 90-110% se aceptó la ausencia de cambios para ese intervalo específico.

ISIs largos en reposo (Sp/Sp)

En este protocolo, tanto el estímulo condicionante como el estímulo test se realizan con intensidad de 120% UMR y por lo tanto se obtiene un PME después de cada estímulo.

Al igual que en el protocolo previo se recogieron seis respuestas en cada ISI que fueron almacenadas y posteriormente rectificadas y promediadas.

La determinación de la latencia, área y amplitud se realizó sobre la respuesta procesada.

Para calcular el porcentaje de inhibición o facilitación se comparó la amplitud de la respuesta obtenida con el estímulo test con la obtenida con el condicionante, igualmente se operó en el caso del área. En los intervalos más breves de este protocolo el artefacto eléctrico producido por el estímulo test puede superponerse con la respuesta obtenida tras el estímulo condicionante e impedir su medición. En estos casos en lugar de utilizar los valores de amplitud/área del estímulo condicionante se utilizaron los de la respuesta basal.

La fórmula utilizada para el cálculo del porcentaje de facilitación o inhibición fue:

$$\frac{\text{Amplitud (área) test}}{\text{Amplitud (área) condicionante}} \times 10$$

La determinación de los intervalos de facilitación/inhibición o su ausencia, se efectuó del mismo modo que para los ISIs cortos en reposo.

ISIs largos con CMV (Sp/Sp)

La evaluación de datos en este protocolo es idéntica al previo, con la salvedad del uso de la amplitud y el área del PME basal con CMV en lugar del de reposo para aquellos intervalos en los que fue imposible la utilización de la respuesta condicionante.

Periodo silente central (PSC)

El análisis del PSC se realizó siempre sobre las respuestas directas superpuestas, sin procesar.

En el caso de los periodos silentes obtenidos con estímulo único, su duración se obtuvo por la medición del tiempo transcurrido entre el inicio del PME que precede al PSC y la recuperación de la actividad muscular estable.

En aquellos casos en los que existía una “actividad intermedia” se determinó la duración

de esta: Si la actividad intermedia se prolongaba más de 50 ms, se consideró que el PSC terminaba al inicio de la misma. Si la actividad intermedia era menor de 50 ms se consideró la finalización del PSC en la actividad muscular posterior a ella [94] (Fig. 6.1).

En el PSC obtenido con doble estímulo, se consideró como inicio del mismo el inicio del PME test y su finalización el momento de recuperación de la CMV.

En el caso de existir actividad intermedia se procedió con los mismos criterios que acabamos de describir.

En aquellos casos en los que el PME test estaba abolido por una inhibición completa, se estimó la latencia de inicio del PSC tras S_2 sumando la latencia del PME condicionante (el obtenido con S_1) a la duración del ISI en estudio.

En la evaluación del PSC con doble estímulo no se consideraron los intervalos de 300 y 500 ms ya que, en muchos casos, al utilizar estos ISIs se encontraron dos periodos silentes independientes, uno asociado a la respuesta condicionante y el segundo asociado a la respuesta test. En los casos en los que se observaron dos periodos silentes independientes con ISIs de 80 o 100ms, se desearon los resultados de esos sujetos para esos intervalos.

En el análisis del PSC con doble estímulo, se utilizó el porcentaje de variación de la duración del PSC tras S_2 respecto al obtenido en condiciones basales con una CMV del 25%.

El cálculo del porcentaje de variación del PSC se realizó mediante la fórmula:

$$\frac{\text{Duración PSC tras estímulo test}}{\text{Duración PSC basal}} \times 100$$

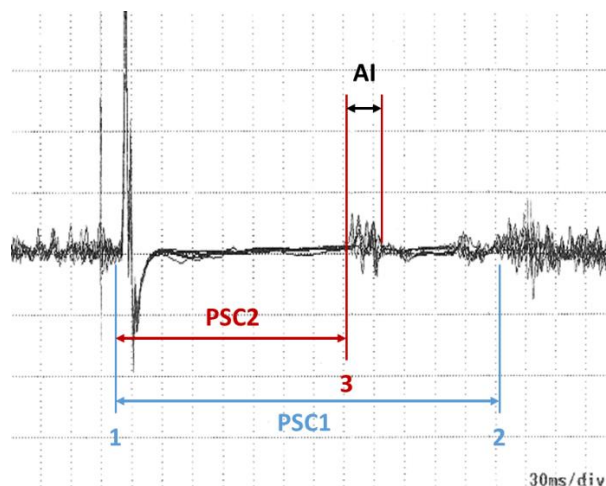


Figura 6.1. Medición del PSC.

PSC1: La duración del PSC, cuando no existe actividad intermedia (AI) o dure menos de 50 ms está determinada por el inicio del PME (1) y la recuperación de la actividad muscular (2).

PSC2: Cuando la AI tenga una duración superior a 50 ms, el PSC se medirá entre el comienzo del PME (1) y el la actividad intermedia (3).

En el caso representado, la AI tiene una duración de 36 ms y por lo tanto la medición adecuada sería PSC1.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa **IBM SPSS Statistics 22**.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables cuantitativas tanto para el grupo completo como para los subgrupos de género y edad. Se calcularon los siguientes parámetros estadísticos:

- Media.
- Desviación estándar.
- Máximo.
- Mínimo.

En el análisis comparativo se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$ (bilateral).

Para los estudios comparativos entre variables cuantitativas, se utilizó la **t de Student** para muestras independientes previa demostración de la igualdad de varianzas con el **test de Levene**.

Las comparaciones entre los diferentes grupos etarios se realizaron mediante un estudio **ANOVA** de una vía con análisis post Hoc de **Bonferroni**, en el caso de encontrar significación estadística.

En el caso de las variables cualitativas para el análisis descriptivo se evaluó la frecuencia de presentación de las mismas. Las comparaciones entre variables cualitativas, cuando fueron necesarias, se realizaron mediante **Chi cuadrado**.

Para los estudios de correlación de datos se utilizó el test de **correlación bivariada** con cálculo del coeficiente **r de Pearson**.

7.- Resultados

7.- Resultados

Para facilitar la lectura de los resultados se ha incluido al final de cada apartado un cuadro resumen con los principales hallazgos encontrados tras el análisis estadístico de los datos.

Edad y Talla.

El grupo de voluntarios sanos analizado lo formaban 40 individuos (20 mujeres) de edades comprendidas entre los 21 y los 59 años con edad media de $38,65 \pm 12,31$ años. Los valores medios de edad y el rango distribuidos por grupos etarios se detallan en la tabla 7.1.

Tabla 7.1. Edad media del grupo de estudio. Valor total y distribuido por grupos etarios.
n: N° de individuos, sd: desviación estándar.

Grupo etario	n	Edad (años) (media \pm sd)	Rango
20-29	10	$23,00 \pm 1,7$	21 - 27
30-39	10	$33,10 \pm 2,42$	30 - 36
40-49	10	$43,50 \pm 2,59$	41 - 49
50-59	10	$55,00 \pm 3,53$	50 - 59
Total	40	$38,65 \pm 12,31$	21 - 59

La edad media de los hombres estudiados fue de $38,85 \pm 13,51$ años frente a $38,45 \pm 11,34$ años de las mujeres. Se encontraron diferencias intersexos significativas para el grupo de individuos con edades entre los 50 y los 59 años (Tabla 7.2).

El valor medio de talla de los individuos estudiados fue de $169,20 \pm 7,64$ cm con valores mínimo y máximo de 153 y 182 cm. Los valores medios de talla y el rango para cada grupo de edad se detallan en la tabla 7.3. El estudio ANOVA realizado, no mostró diferencias

significativas para la talla entre los diferentes grupos de edad.

Tabla 7.2. Edad media del grupo de estudio. Valor total y en grupos de edad diferenciados por sexo.
(*) $p < 0,005$.

Grupo etario	Sexo	n	Edad (media \pm sd)	Rango
20-29	H	5	$22,20 \pm 1,09$	21 - 23
	M	5	$23,80 \pm 1,92$	22 - 27
30-39	H	5	$33,20 \pm 2,28$	31 - 36
	M	5	$33,00 \pm 2,82$	30 - 36
40-49	H	5	$42,00 \pm 1,00$	41 - 43
	M	5	$45,00 \pm 2,91$	42 - 49
50-59 (*)	H	5	$58,00 \pm 1,73$	55 - 59
	M	5	$52,00 \pm 1,58$	50 - 54
Total	H	20	$38,85 \pm 13,51$	21 - 59
	M	20	$38,45 \pm 11,34$	22 - 54

Tabla 7.3. Talla media del grupo de estudio. Valores totales y diferenciados por grupos etarios.

Grupo etario	n	Talla (cm) (media \pm sd)	Rango
20-29	10	$171,10 \pm 6,10$	161-180
30-39	10	$170,90 \pm 8,80$	161-182
40-49	10	$169,80 \pm 8,43$	153-182
50-59	10	$165,00 \pm 6,32$	156-176
Total	40	$169,20 \pm 7,64$	153-182

Tabla 7.4. Talla media del grupo de estudio, valores totales y en grupos de edad diferenciados por sexo. (*) $p < 0,05$.

Grupo etario	Sexo	n	Talla (media \pm sd)	Rango
20-29	H	5	$173,00 \pm 8,09$	161-180
	M	5	$169,20 \pm 3,03$	165-173
30-39 (*)	H	5	$177,40 \pm 5,72$	168-182
	M	5	$164,40 \pm 5,98$	161-175
40-49	H	5	$174,60 \pm 5,55$	170-182
	M	5	$165,00 \pm 8,45$	153-173
50-59	H	5	$166,80 \pm 8,53$	156-176
	M	5	$163,20 \pm 3,03$	159-167
Total (*)	H	20	$172,95 \pm 7,64$	156-182
	M	20	$165,45 \pm 5,64$	153-175

La talla media del grupo fue significativamente mayor en los hombres ($172,95 \pm 7,64$ cm) que en las mujeres ($165,45 \pm 5,64$ cm). Esta diferencia se mantuvo solamente para los individuos de la tercera década cuando se hizo la comparación intersexos de manera independiente para cada grupo etario.

La comparación de la talla entre grupos etarios de manera independiente para cada sexo mediante ANOVA no mostró diferencias significativas (Tabla 7.4).

No existen diferencias significativas para la edad media entre ambos sexos excepto para los individuos de la quinta década.

La talla media del grupo de hombres fue significativamente mayor que la de las mujeres.

En la comparación por grupos etarios sólo se encontraron diferencias significativas para la talla entre hombres y mujeres para los individuos de la tercera década.

Umbral motor de reposo (UMR) y PME Umbral

El UMR medio realizado a través del módulo BiStim fue de $56,2 \pm 10,03$ % para el hemisferio izquierdo y significativamente mayor en el caso del hemisferio derecho, donde fue del $58,45 \pm 11,1$ %.

En 16 de los casos (40%) el valor de UMR fue inferior en el hemisferio dominante, en 6 (15%) fue menor en el no dominante y en los 18 restantes (45%) tuvieron el mismo valor.

La comparación mediante ANOVA de los valores medios de UMR distribuidos por décadas no mostró diferencias significativas para ninguno de los hemisferios (Tabla 7.5).

La comparación mediante t de Student del valor medio del UMR del grupo de hombres frente al de mujeres así como la comparación ANOVA de los valores medios de UMR en los distintos grupos de edad en función del sexo tampoco mostró significación estadística para ninguno de los hemisferios, analizados separadamente (Tabla 7.6).

Tabla 7.5. UMR. Valores distribuidos por edad en cada uno de los hemisferios.

(*) Diferencias significativas interhemisféricas ($p < 0,05$).

		Hemisferio izquierdo		Hemisferio derecho	
Grupo etario	<i>n</i>	UMR (%) (media \pm sd)	Rango	UMR (%) (media \pm sd)	Rango
20-29	10	$53,50 \pm 10,29$	40-65	$56,00 \pm 11,97$	40-75
30-39	10	$55,00 \pm 9,13$	40-70	$58,00 \pm 10,59$	40-80
40-49	10	$61,50 \pm 9,73$	50-80	$64,00 \pm 10,49$	50-80
50-59	10	$54,80 \pm 10,44$	33-70	$55,80 \pm 10,93$	33-70
Total	40*	$56,20 \pm 10,03$	33-80	$58,45 \pm 11,10$	33-80

Tabla 7.6. UMR. Valores distribuidos en función de edad y sexo para cada hemisferio.

			Hemisferio izquierdo		Hemisferio derecho	
Grupo etario	Sexo	<i>n</i>	UMR (%) (media \pm sd)	Rango	UMR (%) (media \pm sd)	Rango
20-29	H	5	$52,00 \pm 12,04$	40-65	$55,00 \pm 12,75$	40-70
	M	5	$55,00 \pm 9,35$	45-65	$57,00 \pm 12,55$	45-75
30-39	H	5	$51,00 \pm 8,94$	40-65	$57,00 \pm 14,40$	40-80
	M	5	$59,00 \pm 8,22$	50-70	$59,00 \pm 6,52$	50-65
40-49	H	5	$60,00 \pm 7,91$	50-70	$62,00 \pm 10,37$	50-75
	M	5	$63,00 \pm 12,04$	50-80	$66,00 \pm 11,40$	50-80
50-59	H	5	$53,60 \pm 13,22$	33-70	$55,60 \pm 14,21$	33-70
	M	5	$56,00 \pm 8,18$	43-65	$56,00 \pm 8,18$	43-65
Total	H	20	$54,15 \pm 10,49$	33-70	$57,40 \pm 12,29$	33-80
	M	20	$58,25 \pm 9,35$	43-80	$59,50 \pm 9,98$	43-80

Tabla 7.7. PME umbral. Valores medios de latencia amplitud y área en ambos hemisferios.

	<i>H. Izdo</i> <i>media ± sd</i>	<i>H. Dcho</i> <i>media ± sd</i>
Latencia ms	22,31 ± 1,51	22,5 ± 1,69
Amplitud mV	0,23 ± 0,25	0,20 ± 0,17
Área mVms	0,87 ± 0,93	0,75 ± 0,62

Los valores medios de latencia, amplitud y área del PME obtenido en PID con estímulo umbral (PME umbral) no mostraron diferencias significativas interhemisféricas (Tabla 7.7).

El análisis mediante ANOVA con estudio post Hoc de Bonferroni mostró que la latencia media del PME umbral fue significativamente mayor en el grupo de individuos de la cuarta década con respecto a los de la quinta exclusivamente con estímulo en el hemisferio dominante, no encontrándose diferencias significativas ni para la amplitud ni para el área. (Tabla 7.8).

El análisis de la latencia media del PME umbral entre los distintos grupos etarios de

manera independiente para cada sexo mostró diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres de la cuarta y quinta década exclusivamente tras estímulo en hemisferio izquierdo, sin que se observaran diferencias significativas cuando se analizaron la amplitud y el área del PME umbral. (Tabla 7.9).

La comparación mediante t de Student de los valores medios de latencia del PME umbral de los hombres frente al de las mujeres para cada uno de los grupos de edad mostró latencias significativamente mayores en los hombres de la tercera década con respecto al de las mujeres del mismo grupo de edad tras estímulo hemisférico derecho (Tabla 7.9).

La comparación de la amplitud del PME umbral entre hombres y mujeres mostró amplitudes significativamente mayores en el caso de las mujeres de 40-49 años al compararlas con el de hombres de su misma edad tras estímulo hemisférico izquierdo. En el análisis del área del PME umbral no se encontraron diferencias entre hombres y mujeres ni entre los distintos grupos etarios (Tabla 7.9).

Tabla 8. PME umbral. Valores de latencia, amplitud y área en ambos hemisferios distribuido por grupos etarios. (*) Diferencia significativa de latencia entre grupos etarios. (p <0,05).

Hemisferio izquierdo							
Grupo etario	<i>n</i>	<i>Latencia ms</i> <i>(media ± sd)</i>	<i>Rango</i>	<i>Amplitud mV</i> <i>(media ± sd)</i>	<i>Rango</i>	<i>Área mVms</i> <i>(media ± sd)</i>	<i>Rango</i>
20-29	10	22,01±1,27	20,0-23,6	0,37±0,43	0,04-1,4	1,46±1,42	0,12-4,55
30-39	10	22,59±1,29	20,7-24,9	0,21±0,16	0,03-0,43	0,77±0,62	0,18-2,08
40-49	10	23,28±1,34 *	21,3-25,8	0,17±0,13	0,02-0,47	0,66±0,83	0,13-2,93
50-59	10	21,36±1,62 *	19,4-24,2	0,17±0,14	0,03-0,50	0,58±0,42	0,16-1,45
Total	40	22,31±1,51	19,4-25,8	0,23±0,25	0,02-1,40	0,87±0,93	0,12-4,55
Hemisferio derecho							
20-29	10	22,86±1,32	20,8-24,7	0,27±0,27	0,05-0,91	0,99±0,98	0,25-3,44
30-39	10	22,72±2,06	18,1-25,2	0,17±0,13	0,05-0,48	0,72±0,47	0,26-1,70
40-49	10	22,49±1,38	19,7-24,0	0,16±0,09	0,02-0,26	0,65±0,46	0,08-1,47
50-59	10	21,93±1,99	18,7-24,5	0,19±0,13	0,04-0,43	0,62±0,42	0,08-1,34
Total	40	22,50±1,69	18,1-25,2	0,19±0,17	0,02-0,91	0,74±0,62	0,08-3,44

Tabla 7.9. PME umbral. Valor de latencia, amplitud y área del PME obtenido con estímulo umbral En ambos hemisferios. Distribuido por grupos etarios en función del sexo.

(*) Diferencias significativas de latencia entre grupos etarios ($p < 0,05$).

(#) Diferencias significativas intersexo ($p < 0,05$).

Hemisferio izquierdo								
Grupo etario	Sexo	n	Latencia ms (media \pm sd)	Rango	Amplitud mV (media \pm sd)	Rango	Área mVms (media \pm sd)	Rango
20-29	H	5	22,16 \pm 1,47	20,2-23,6	0,28 \pm 0,26	0,05-0,71	1,16 \pm 1,12	0,12-3,04
	M	5	21,86 \pm 1,17	20,0-23,2	0,46 \pm 0,57	0,04-1,40	1,75 \pm 1,74	0,27-4,55
30-39	H	5	23,14 \pm 1,41	21,5-24,9	0,18 \pm 0,16	0,03-0,42	0,60 \pm 0,48	0,18-1,42
	M	5	22,04 \pm 0,99	20,7-23,5	0,24 \pm 0,18	0,05-0,43	0,95 \pm 0,74	0,21-2,08
40-49	H	5	23,30 \pm 1,84	21,3-25,8	0,08 \pm 0,05#	0,02-0,16	0,29 \pm 0,19	0,13-0,58
	M	5	23,26 \pm 0,82*	22,1-24,3	0,25 \pm 0,14#	0,10-0,47	1,02 \pm 1,08	0,25-2,93
50-59	H	5	22,12 \pm 1,61	19,7-24,2	0,21 \pm 0,17	0,06-0,50	0,73 \pm 0,50	0,25-1,45
	M	5	20,60 \pm 1,36*	19,4-22,6	0,13 \pm 0,09	0,03-0,29	0,43 \pm 0,31	0,16-0,88
Total	H	20	22,68 \pm 1,56	19,7-25,8	0,19 \pm 0,18	0,02-0,71	0,69 \pm 0,69	0,12-3,04
	M	20	21,94 \pm 1,40	19,4-24,3	0,27 \pm 0,31	0,03-1,40	1,04 \pm 1,12	0,16-4,55
Hemisferio derecho								
20-29	H	5	22,92 \pm 1,32	21,3-24,7	0,26 \pm 0,37	0,05-0,91	1,06 \pm 1,37	0,25-3,44
	M	5	22,80 \pm 1,46	20,8-24,7	0,27 \pm 0,16	0,16-0,55	0,92 \pm 0,51	0,53-1,77
30-39	H	5	24,16 \pm 0,87#	23,3-25,2	0,18 \pm 0,17	0,05-0,48	0,79 \pm 0,56	0,26-1,70
	M	5	21,28 \pm 1,90#	18,1-22,9	0,17 \pm 0,09	0,10-0,32	0,66 \pm 0,42	0,37-1,41
40-49	H	5	22,92 \pm 1,07	21,4-24,0	0,16 \pm 0,12	0,02-0,26	0,73 \pm 0,61	0,08-1,47
	M	5	22,06 \pm 1,63	19,7-23,7	0,15 \pm 0,08	0,05-0,25	0,57 \pm 0,31	0,28-1,00
50-59	H	5	22,40 \pm 2,29	18,7-24,5	0,16 \pm 0,09	0,05-0,30	0,57 \pm 0,39	0,14-0,99
	M	5	21,46 \pm 1,78	19,7-24,1	0,24 \pm 0,17	0,04-0,43	0,67 \pm 0,49	0,08-1,34
Total	H	20	23,10 \pm 1,52	18,7-25,2	0,19 \pm 0,20	0,02-0,91	0,78 \pm 0,78	0,08-3,44
	M	20	21,90 \pm 1,68	18,1-24,7	0,21 \pm 0,13	0,04-0,55	0,71 \pm 0,43	0,08-1,77

El UMR fue significativamente menor en el hemisferio izquierdo.

Sólo el 40% de los individuos tuvieron un UMR inferior en el hemisferio izquierdo. En un 45% de los casos el UMR fue igual en ambos hemisferios.

No existen diferencias en el UMR en relación a la edad o al sexo.

No existen diferencias en el PME umbral en relación al hemisferio estimulado.

La latencia del PME umbral con estímulo hemisférico izquierdo fue significativamente mayor en los individuos de la cuarta década con respecto a los de la quinta, a expensas del grupo de mujeres.

La latencia del PME umbral con estímulo hemisférico izquierdo fue significativamente mayor en los hombres de la tercera década con respecto a las mujeres de su mismo grupo de edad.

La amplitud del PME umbral con estímulo hemisférico derecho fue significativamente mayor en los mujeres de la cuarta década que en los hombres.

PME basal en condiciones de reposo y con CMV

En los PME se analizaron los valores de latencia, amplitud del pico negativo y área del pico negativo, siempre sobre respuestas rectificadas y promediadas (Fig.7.1).

La latencia en ms se determinó desde el estímulo al arranque del PME basal. La amplitud se midió desde la línea de base al pico negativo. La medida del área bajo la curva es calculada automáticamente por el electromiógrafo previa marca manual de las latencias de origen y finalización del pico negativo. Los valores medios de latencia, amplitud y área del PME basal en reposo obtenido tras estímulo hemisférico izquierdo con intensidad del 120% UMR se expresan en la tabla 7.10.

No se encontraron diferencias significativas para ninguno de los parámetros analizados del PME basal en reposo entre los diferentes grupos etarios (Tabla 7.11).

La comparación de los valores de latencia, amplitud y área del PME basal entre los distintos grupos etarios de manera independiente para cada sexo no mostró diferencias significativas (Tabla 7.12).

La latencia del PME basal en reposo fue significativamente mayor en el grupo de hombres

de la tercera década con respecto a las mujeres de su mismo rango de edad (Tabla 7.12).

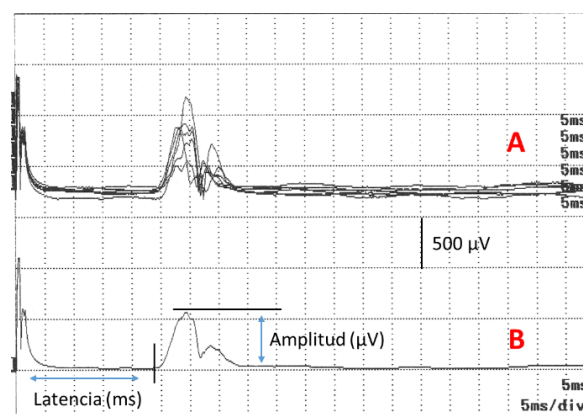


Figura 7.1. PME basal. Respuestas rectificadas superpuestas (A) y Respuesta rectificada y promediada (B). Se evaluaron los valores de latencia, amplitud y área del pico negativo sobre la respuesta rectificada y promediada.

Tabla 7.10. PME basal en reposo. Intensidad de estímulo del 120% UMR. Grupo completo.

	<i>n</i>	(media ± sd)	Rango
Latencia ms	40	22,23±1,52	18,00-25,40
Amplitud mV	40	1,74±1,69	0,14-7,07
Área mVms	40	6,91±8,16	0,45-40,30

Tabla 7.11. PME basal en reposo con estímulo hemisférico izquierdo. Valores de latencia amplitud y área distribuidos por grupos etarios.

		Latencia (ms)		Amplitud (mV)		Área (mVms)	
Grupo etario	<i>n</i>	(media ± sd)	Rango	(media ± sd)	Rango	(media ± sd)	Rango
20-29	10	21,80±1,26	20,20-24,40	1,99±1,80	0,32-6,07	7,81±6,70	1,89-23,36
30-39	10	22,63±1,35	20,60-25,40	2,42±2,20	0,15-7,07	8,73±8,03	0,81-25,83
40-49	10	22,66±1,54	20,20-25,05	0,91±0,62	0,22-2,09	3,64±3,24	0,68-9-12
50-59	10	21,82±1,85	18,00-23,50	1,62±1,58	0,14-4,49	7,47±12,32	0,45-40,30
Total	40	22,23±1,52	18,00-25,40	1,74±1,69	0,14-7,07	6,91±8,16	0,45-40,30

Tabla 7.12. PME basal en reposo con estímulo hemisférico izquierdo. Valores de latencia amplitud y área distribuidos por grupos etarios en función del sexo.

(*) Diferencias significativas intersexos ($p < 0,05$).

			Latencia (ms)		Amplitud (mV)		Área (ms)	
Grupo etario	Sexo	n	(media \pm sd)	Rango	(media \pm sd)	Rango	(media \pm sd)	Rango
20-29	H	5	22,36 \pm 1,49	21,00-24,40	2,06 \pm 2,39	0,32-6,07	7,97 \pm 9,07	1,89-23,36
	M	5	21,24 \pm 0,75	20,20-21,90	1,92 \pm 1,25	0,46-3,14	7,66 \pm 4,31	2,91-12,02
30-39	H	5	23,54 \pm 1,27*	22,20-25,40	2,97 \pm 2,48	0,73-7,07	10,98 \pm 9,16	2,19-25,83
	M	5	21,72 \pm 0,64*	20,60-22,20	1,88 \pm 1,99	0,15-4,27	6,48 \pm 6,98	0,81-16,77
40-49	H	5	22,30 \pm 1,85	20,20-24,30	0,88 \pm 0,72	0,22-2,09	3,03 \pm 2,80	0,68-7,82
	M	5	23,02 \pm 1,26	21,70-25,05	0,94 \pm 0,59	0,42-1,68	4,25 \pm 3,86	1,21-9,12
50-59	H	5	22,48 \pm 1,41	20,00-23,50	1,30 \pm 1,74	0,14-4,32	4,40 \pm 6,33	0,45-15,59
	M	5	21,16 \pm 2,16	18,00-23,40	1,95 \pm 1,52	0,54-4,49	10,53 \pm 16,7	1,98-40,30
Total	H	20	22,67 \pm 1,49	20,00-25,40	1,80 \pm 1,98	0,14-7,07	6,60 \pm 7,44	0,45-25,83
	M	20	21,79 \pm 1,45	18,00-25,05	1,67 \pm 1,38	0,15-4,49	7,23 \pm 9,01	0,81-40,30

Otro de los parámetros analizados fue la influencia de la CMV sobre el PME basal. Se ejerció una contracción suave, de aproximadamente el 25% de la máxima que puede realizar el paciente.

Los valores medios de latencia, amplitud y área para el PME basal con CMV del 25%, obtenido tras estímulo hemisférico izquierdo, con intensidad 120% UMR en el grupo completo, se muestran en la tabla 7.13.

Tabla 7.13. PME basal con CMV. Intensidad de estímulo del 120% UMR. Grupo completo.

	n	(media \pm sd)	Rango
Latencia ms	40	19,91 \pm 1,39	17,60-23,20
Amplitud mV	40	5,85 \pm 2,16	2,33-9,93
Área mVms	40	34,17 \pm 15,00	8,58-69,86

Tabla 7.14. PME basal con CMV. Intensidad 120% UMR. Valores de latencia, amplitud y área distribuidos por grupos etarios.

(*) Diferencias significativas entre grupos etarios ($p < 0,05$).

		Latencia (ms)		Amplitud (mV)		Área (mVms)	
Grupo etario	n	(media \pm sd)	Rango	(media \pm sd)	Rango	(media \pm sd)	Rango
20-29	10	19,86 \pm 1,23	18,60-21,60	5,99 \pm 2,52	2,94-9,91	35,50 \pm 19,92	20,87-61,10
30-39	10	20,33 \pm 1,41	18,00-23,20	7,08 \pm 1,94*	3,72-9,93	41,12 \pm 15,30*	18,43-69,86
40-49	10	20,22 \pm 1,36	18,50-22,80	5,76 \pm 2,27	2,33-8,95	37,05 \pm 15,78	12,48-61,50
50-59	10	19,22 \pm 1,46	17,60-21,60	4,58 \pm 1,15*	2,73-6,06	23,01 \pm 11,04*	8,58-47,93
Total	40	19,91 \pm 1,39	17,60-23,20	5,85 \pm 2,16	2,33-9,93	34,17 \pm 15,00	8,58-69,86

Tabla 7.15. PME basal con CMV. Intensidad 120% UMR. Valores de latencia, amplitud y área distribuidos por grupos etarios y sexo.

			Latencia (ms)		Amplitud (mV)		Área (mVms)	
Grupo etario	Sexo	n	(media ± sd)	Rango	(media ± sd)	Rango	(media ± sd)	Rango
20-29	H	5	19,96±1,16	18,60-21,20	5,23±2,82	2,94-9,91	34,11±16,24	20,87-61,10
	M	5	19,76±1,42	18,60-21,20	6,77±2,21	4,10-9,09	38,73±6,96	28,08-47,10
30-39	H	5	20,90±1,49	19,20-23,20	7,22±2,43	3,72-9,93	43,87±19,97	18,43-69,86
	M	5	19,76±1,22	18,00-21,20	6,93±1,59	4,29-8,14	43,15±6,97	34,20-50,50
40-49	H	5	19,91±1,35	18,50-21,44	6,10±2,01	3,28-8,91	38,68±12,18	20,91-54,42
	M	5	20,53±1,44	18,90-22,80	5,43±2,70	2,33-8,95	54,29±17,76	35,69-77,30
50-59	H	5	19,84±1,76	17,60-21,60	4,28±1,16	2,73-5,98	21,57±5,44	15,20-27,48
	M	5	18,60±0,85	18,00-19,80	4,87±1,20	2,88-6,06	39,85±10,40	25,70-50,75
Total	H	20	20,15±1,41	17,60-23,20	5,71±2,30	2,73-9,93	34,56±15,77	15,20-69,86
	M	20	19,66±1,35	18,00-22,80	6,00±2,05	2,33-9,09	44,01±12,23	25,70-77,30

El análisis mediante ANOVA y prueba post-hoc de Bonferroni demostró valores de amplitud y área significativamente mayores para

los individuos de la tercera década con respecto a los de la quinta, sin diferencias entre el resto de los grupos de edad analizados (Tabla 7.14).

Tabla 7.16. Relaciones entre el PME basal obtenido con CMV y en reposo. Se valora la diferencia de latencias y la relación de amplitudes y áreas entre ambas condiciones (contracción y reposo). Distribuido por grupos etarios.

		Diferencia de latencias (ms)		Relación amplitudes		Relación áreas	
Grupo etario	n	(media ± sd)	Rango	(media ± sd)	Rango	(media ± sd)	Rango
20-29	10	1,94±1,53	0,90-3,40	6,43±6,54	1,20-18,50	7,85±5,88	2,07-19,44
30-39	10	2,30±0,70	0,80-3,30	9,40±15,39	1,02-52,13	10,73±11,86	1,74-41,46
40-49	10	2,44±0,58	1,58-3,10	9,20±7,59	2,77-27,45	18,10±16,54	4,54-58,11
50-59	10	2,60±1,34	0,1-4,40	7,58±8,91	1,35-29,79	12,32±14,52	1,19-44,24
Total	40	2,32±1,10	0,1-4,40	8,15±9,88	1,02-52,13	12,25±12,90	1,19-58,11

Tabla 7.17. Relaciones entre el PME basal obtenido con CMV y en reposo. Se valora la diferencia de latencias y la relación de amplitudes y áreas entre ambas condiciones (contracción y reposo). Distribuido por grupos etarios y sexo.

			<i>Diferencia de latencias (ms)</i>		<i>Relación amplitudes</i>		<i>Relación áreas</i>	
Grupo etario	Sexo	n	<i>(media ± sd)</i>	<i>Rango</i>	<i>(media ± sd)</i>	<i>Rango</i>	<i>(media ± sd)</i>	<i>Rango</i>
20-29	H	5	2,40±1,50	0,20-3,40	6,29±6,89	1,20-18,03	8,68±7,07	2,30-19,44
	M	5	1,48±1,59	0,90-3,00	6,58±6,98	1,44-18,50	7,01±5,11	2,07-13,84
30-39	H	5	2,64±0,51	2,10-3,30	3,49±1,62	1,02-5,10	5,64±2,72	1,74-8,43
	M	5	1,96± 0,74	0,80-2,60	15,32±21,05	1,55-52,13	15,82±15,63	2,67-41,46
40-49	H	5	2,39±0,65	1,70-3,10	12,21±10,24	2,77-27,45	24,73±21,82	4,54-58,11
	M	5	2,49±0,59	1,58-3,03	6,19±1,42	5,07-8,56	11,47±5,42	5,55-19,26
50-59	H	5	2,64±1,07	1,50-4,40	11,18±11,63	1,38-29,79	18,24±18,70	1,76±44,24
	M	5	2,56±1,70	0,10-4,20	3,98±3,29	1,35-9,43	6,41±6,07	1,19-15,85
Total	H	20	2,52±0,94	0,20-4,40	8,29±8,63	1,02-29,79	14,32±15,71	1,74-58,11
	M	20	2,12±1,24	0,10-4,20	8,02±11,22	1,35-52,13	10,18±9,28	1,19-41,46

El análisis de latencia, amplitud y área de manera independiente para cada sexo no mostró diferencias entre los distintos grupos etarios (Tabla 7.15).

Tampoco se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres al analizar de manera independiente cada uno de los grupos de edad (Tabla 7.15).

La latencia del PME basal en reposo fue significativamente más prolongada que la del PME obtenido durante la CMV con independencia del sexo y los grupos de edad (Fig. 7.2). El valor medio de las diferencias de latencia entre ambas condiciones de estudio fue de $2,32 \pm 1,10$ ms sin que se encontraran diferencias significativas en relación al sexo o a la edad al comparar los distintos valores de diferencias medias (Tabla 7.16).

Los valores de amplitud y área del PME basal durante la CMV fueron significativamente mayores que los obtenidos en reposo independientemente de la edad y el sexo (Tabla 7.16).

La amplitud del PME basal obtenido con CMV fue, como media, ocho veces mayor que el

obtenido en reposo. En el caso del área esta relación aumenta hasta doce veces (Tabla 7.16).

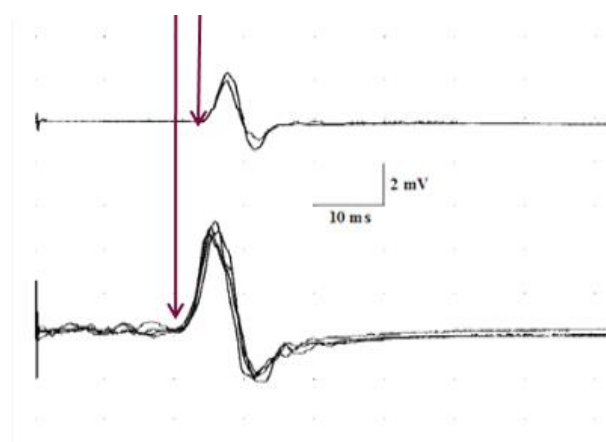


Figura 7.2. PME basal en reposo (arriba) y con CMV. Obsérvese el acortamiento de la latencia y la mayor amplitud del PME basal con CMV.

La comparación de los valores medios de las relaciones de amplitud y área entre ambos sexos y entre los distintos grupos etarios no arrojó diferencias significativas (Tabla 7.17).

La latencia del PME tanto en reposo como con activación se correlacionó

significativamente con la talla de los individuos. El índice de correlación r de Pearson fue de 0,592 en el caso del PME obtenido en condiciones de reposo (Fig. 7.3) y de 0,481 cuando el PME era obtenido durante la CMV (Fig. 7.4).

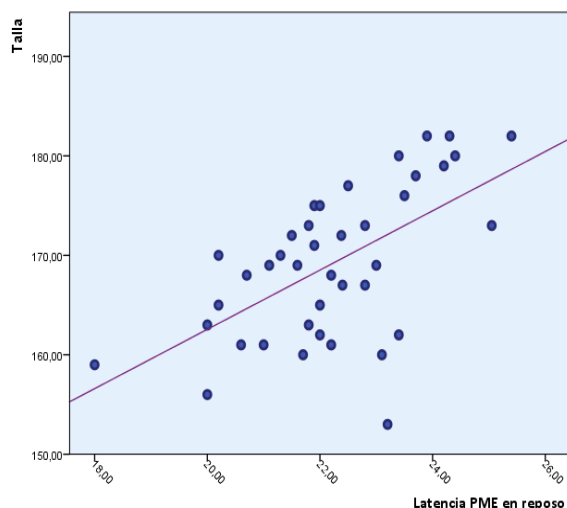


Figura 7.3. Correlación entre la talla del individuo (cm) y la latencia del PME basal (ms) en condiciones de reposo.

No se encontraron diferencias significativas para la amplitud y el área del PME basal en reposo en relación a la edad o el sexo de los individuos. En el caso de la latencia sólo se observaron valores significativamente mayores en el caso de los hombres de la tercera década respecto a las mujeres del mismo rango de edad.

La amplitud y el área del PME basal durante la CMV fueron significativamente mayores en los individuos de la tercera década respecto a los de la quinta. No se encontraron diferencias respecto al resto de parámetros evaluados.

El PME basal durante la CMV siempre presentó valores de latencia menores y valores de amplitud y área mayores que el PME basal en reposo.

La latencia del PME basal en reposo y durante la CMV se correlaciona significativamente con la talla del individuo.

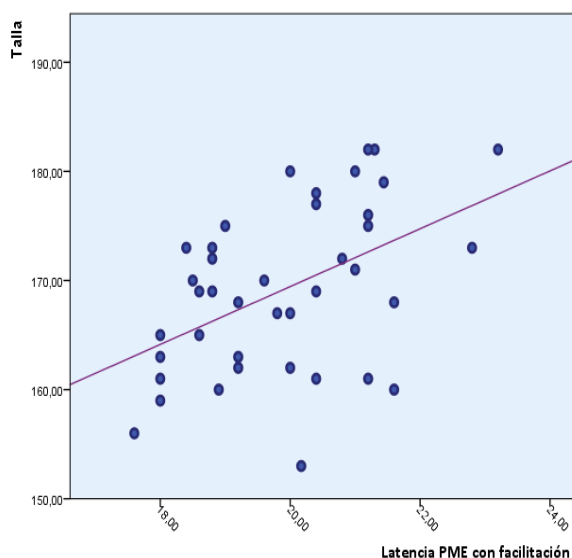


Figura 7.4. Correlación entre la talla del individuo (cm) y la latencia del PME basal obtenido durante la CMV (ms).

Potencial de acción muscular compuesto (PAMC)

Los valores medios de latencia, amplitud y área del PAMC de los 40 sujetos estudiados, obtenido con estímulo eléctrico de nervio cubital derecho en carpo de los cuarenta sujetos estudiados se detallan en la tabla 7.18.

Tabla 7.18. PAMC. Valores medios de latencia, amplitud y área del grupo completo. Estímulo eléctrico sobre nervio cubital derecho en carpo.

	<i>n</i>	<i>(media ± sd)</i>	<i>Rango</i>
Latencia ms	40	3,08±0,37	2,40-4,00
Amplitud mV	40	20,51±5,08	6,79-32,90
Área mVms	40	43,54±11,77	15,76-77,30

Al comparar los parámetros de latencia, amplitud y área entre los diferentes grupos de edad sólo se encontraron diferencias significativas para la latencia del PAMC entre los individuos de la segunda y cuarta década (Tabla 7.19).

La diferencia de latencias entre los individuos de la segunda y cuarta década sólo era estadísticamente significativa en el caso de los hombres (Tabla 7.20).

La amplitud del PAMC de nervio cubital con estímulo en carpo fue, como media, 33 veces mayor que la amplitud del PME obtenido con EMT en condiciones de reposo (Tabla 7.21).

No se encontraron diferencias significativas ni entre sexos ni entre los distintos grupos etarios para la relación de amplitudes PAMC/PME basal (Tabla 7.21).

La comparación entre grupos etarios separados por sexos y la comparación intersexos para un mismo grupo de edad tampoco arrojó diferencias significativas (Tabla 7.22).

El área del PAMC fue como media casi 19 veces mayor que la del PME obtenido en condiciones de reposo. Al igual que se ha descrito para la relación de amplitudes, no se encontró ninguna diferencia significativa en todas las comparaciones posibles para la relación de áreas PAMC/PME (Tablas 7.21 y 7.22).

Tabla 7.19. PAMC. Valores medios de latencia, amplitud y área. Distribuido por grupos etarios.

(*) Diferencias significativas entre grupos etarios ($p < 0,05$).

		Latencia (ms)		Amplitud (mV)		Área (mVms)	
Grupo etario	<i>n</i>	<i>(media ± sd)</i>	<i>Rango</i>	<i>(media ± sd)</i>	<i>Rango</i>	<i>(media ± sd)</i>	<i>Rango</i>
20-29	10	2,78±0,22*	2,40-3,20	19,89±5,47	6,79-25,70	41,37±12,15	15,76-57,04
30-39	10	3,10±0,29	2,70-3,50	20,37±2,90	14,90-25,30	43,59±7,02	34,20-56,60
40-49	10	3,34±0,46*	2,80-4,00	20,96±4,00	13,60-26,50	48,74±15,13	27,30-77,30
50-59	10	3,09±0,29	2,50-3,50	20,80±7,52	10,20-32,90	40,45±11,34	23,70-56,10
Total	40	3,08±0,37	2,40-4,00	20,50±5,07	6,79-32,90	43,53±11,77	15,76-77,30

Tabla 7.20. PAMC. Valores medios de latencia, amplitud y área. Distribuido por grupos etarios y sexo.
(*) Diferencias significativas entre grupos etarios ($p < 0,05$).

			Latencia (ms)		Amplitud (mV)		Área (mVms)	
Grupo etario	Sexo	n	(media \pm sd)	Rango	(media \pm sd)	Rango	(media \pm sd)	Rango
20-29	H	5	2,76 \pm 0,11*	2,60-2,90	19,66 \pm 7,42	6,79-25,70	44,01 \pm 16,33	15,76-57,04
	M	5	2,80 \pm 0,32	2,40-3,20	20,12 \pm 3,49	15,40-24,50	38,73 \pm 6,96	28,08-47,10
30-39	H	5	3,00 \pm 0,31	2,70-3,50	19,34 \pm 2,64	14,90-21,40	44,02 \pm 7,86	36,70-56,60
	M	5	3,20 \pm 0,24	2,90-3,50	21,40 \pm 3,04	17,80-25,30	43,15 \pm 6,97	34,20-50,50
40-49	H	5	3,36 \pm 0,36*	2,90-3,70	19,86 \pm 4,05	13,60-24,30	43,19 \pm 11,09	27,30-55,52
	M	5	3,32 \pm 0,59	2,80-4,00	22,06 \pm 4,08	16,10-26,50	54,29 \pm 17,76	35,69-77,30
50-59	H	5	3,24 \pm 0,18	3,00-3,50	20,86 \pm 8,90	10,20-32,90	41,06 \pm 13,43	23,70-56,10
	M	5	2,95 \pm 0,32	2,50-3,30	20,74 \pm 6,94	10,20-27,10	39,85 \pm 10,40	25,70-50,75
Total	H	20	3,09 \pm 0,34	2,60-3,70	19,93 \pm 5,79	6,79-32,90	43,07 \pm 11,60	15,76-57,04
	M	20	3,07 \pm 0,41	2,40-4,00	21,08 \pm 4,32	10,20-27,10	44,01 \pm 12,23	25,70-77,30

Tabla 7.21. Relación de amplitudes y áreas PAMC/PME basal en reposo. Distribuido por grupos etarios.

		Relación amplitud		Relación Área	
Grupo etario	n	(media \pm sd)	Rango	(media \pm sd)	Rango
20-29	10	23,62 \pm 21,61	2,77-66,56	10,39 \pm 8,56	1,74-24,48
30-39	10	29,66 \pm 46,33	2,11-156	14,67 \pm 18,37	1,42-62,42
40-49	10	34,38 \pm 23,02	10,05-84,55	23,40 \pm 15,83	5,96-54,67
50-59	10	45,98 \pm 74,05	3,85-235	26,40 \pm 37,73	0,90-124,67
Total	40	33,41 \pm 45,39	2,11-235	18,71 \pm 22,89	0,90-124,67

La amplitud del PAMC fue, como media, 8 veces mayor que la amplitud del PME durante la CMV.

No se encontraron diferencias significativas para la amplitud del PAMC en relación la edad o el sexo (Tablas 7.23 y 7.24).

El área del PAMC de nervio cubital fue como media 12 veces mayor que la del PME

obtenido con estímulo magnético durante la CMV.

No se encontraron diferencias significativas intersexos para esta relación ni entre los diferentes grupos etarios, tanto globalmente como tras su diferenciación en sexos, ni entre sexos por grupo de edad (Tablas 7.23 y 7.24).

Tabla 7.22. Relación de amplitudes y áreas PAMC/PME basal en reposo. Distribuido por grupos etarios y sexo.

			Relación amplitud		Relación Área	
Grupo etario	Sexo	n	<i>(media ± sd)</i>	<i>Rango</i>	<i>(media ± sd)</i>	<i>Rango</i>
20-29	H	5	28,10±26,54	2,77-66,56	13,13±10,53	1,74-24,48
	M	5	19,13±17,21	5,40-43,04	7,65±5,94	2,74-15,05
30-39	H	5	11,63±9,29	2,11-26,03	7,74±6,95	1,42-18,63
	M	5	47,69±62,70	4,50-156,00	21,60±24,30	2,23-62,42
40-49	H	5	38,03±29,74	10,05-84,55	25,51±19,74	5,96-54,67
	M	5	30,72±16,57	13,81-49,00	21,28±12,76	8,48-35,94
50-59	H	5	77,28±99,22	5,90-235,00	40,81±51,08	3,12-124,67
	M	5	14,69±6,82	3,85-21,75	11,98±8,72	0,90-24,85
Total	H	20	38,76±55,13	2,11-235,00	21,80±28,90	1,42-124,67
	M	20	28,06±33,60	3,85-156,00	15,63±14,84	0,90-62,42

Tabla 23. Relación de amplitudes del PAMC con estímulo cubital en carpo respecto al PME con EMT durante la CMV.

		Relación amplitud		Relación Área	
Grupo etario	n	<i>(media ± sd)</i>	<i>Rango</i>	<i>(media ± sd)</i>	<i>Rango</i>
20-29	10	6,43±6,54	1,20-18,50	7,85±5,88	2,07-19,44
30-39	10	9,40±15,39	1,02-52,13	10,73±11,86	1,74-41,46
40-49	10	9,20±7,59	2,77-27,45	18,10±16,54	4,54-58,11
50-59	10	7,58±8,91	1,35-29,79	12,32±14,52	1,19-44,24
Total	40	8,15±9,88	1,02-52,13	12,25±12,90	1,19-58,11

Tabla 24. Relación de amplitudes del PAMC con estímulo cubital en carpo respecto al PME con EMT durante la CMV.

			Relación Amplitud		Relación Área	
Grupo etario	Sexo	n	<i>(media ± sd)</i>	<i>Rango</i>	<i>(media ± sd)</i>	<i>Rango</i>
20-29	H	5	6,29±6,89	1,20-18,03	8,68±7,07	2,30-19,44
	M	5	6,58±6,98	1,44-18,50	7,01±5,11	2,07-13,84
30-39	H	5	3,49±1,62	1,02-5,10	5,64±2,72	1,74-8,43
	M	5	15,32±21,05	1,55-52,13	15,82±15,63	2,67-41,46
40-49	H	5	12,21±10,24	2,77-27,45	24,73±21,82	4,54-58,11
	M	5	6,19±1,42	5,07-8,56	11,47±5,42	5,55-19,26
50-59	H	5	11,18±11,63	1,38-29,79	18,24±18,70	1,76-44,24
	M	5	3,98±3,29	1,35-9,43	6,41±6,07	1,19-15,85
Total	H	20	8,29±8,63	1,02-29,79	14,32±15,71	1,74-58,11
	M	20	8,02±11,22	1,35-52,13	10,18±9,28	1,19-41,46

Se encontraron latencias del PAMC significativamente mayores en los individuos en la cuarta década con respecto a los de la segunda, a expensas del grupo de hombres.

La amplitud del PAMC fue 33 veces mayor que la del PME en reposo y 8 veces mayor que el del PME con CMV.

El área del PMAC fue 19 veces mayor que la del PME en reposo y 12 veces mayor que la del PME con CMV.

No se encontraron diferencias significativas para la relación de amplitud ni de área ni en condiciones de reposo ni con CMV.

Estimulación Pareada

ISIs cortos en reposo. (Sb/Sp)

En la tabla 7.25 se detallan los porcentajes de variación de la amplitud y el área del PME test con respecto al PME basal en el grupo completo para cada uno de los ISIs estudiados.

Se observa una clara inhibición de la respuesta test en los tres primeros intervalos de la serie, seguida de un periodo de facilitación para ISIs comprendidos entre 10 y 20 ms (Fig. 7.5).

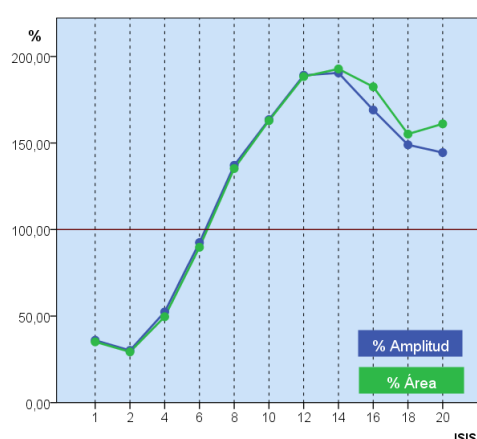


Figura 7.5. Porcentaje de variación de la amplitud y el área del PME test con respecto al basal en ISIs comprendidos entre 1 y 20 ms.

En la figura 7.6 se muestra un ejemplo de la inhibición para ISI₁ de uno de los individuos estudiados.

Los porcentajes de amplitud y área muestran valores superponibles en cada uno de los intervalos estudiados sin que la comparación de medias mediante t de Student presente diferencias significativas entre ambos parámetros.

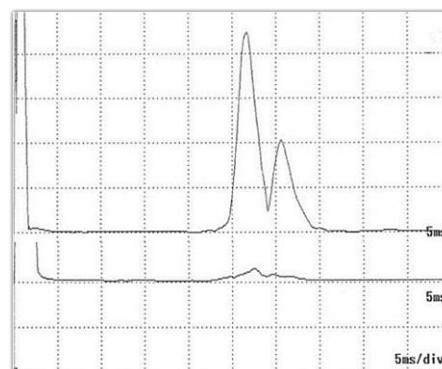


Figura 7.6. Inhibición de la respuesta test. PME basal en reposo (arriba) y estimulación pareada Sb/Sp para ISI₁ (abajo). Obsérvese la marcada disminución de la amplitud y el área del PME test en el trazado inferior.

Los valores medios de variación en el porcentaje de amplitud y área del estímulo test respecto al basal así como sus rangos para cada uno de los ISIs estudiados en función de los grupos de edad se detallan en la tabla 7.26 y su representación gráfica en las figuras 7.7 y 7.8.

Tabla 7.25. Porcentaje de variación de la amplitud y el área del PME test en el protocolo de estimulación pareada con ISIs cortos (Sb/Sp).

ISIs	n	% Variación Amplitud		% Variación área	
		(media ± sd)	Rango	(media ± sd)	Rango
1ms	40	36,01 ± 40,14	0,82 ± 144,4	35,13 ± 42,41	0,95 ± 180,0
2ms	40	30,19 ± 32,74	0 ± 181,82	29,31 ± 31,04	0 ± 170,53
4ms	40	52,41 ± 59,06	2,35 ± 273,9	49,63 ± 50,36	1,85 ± 212,89
6ms	40	92,49 ± 77,36	12,25 ± 361,8	89,78 ± 69,43	4,54 ± 326,59
8ms	40	137,11 ± 110,34	2,38 ± 506,25	135,26 ± 100,70	4,21 ± 435,41
10ms	40	163,52 ± 152,59	18,0 ± 753,13	162,92 ± 137,54	6,90 ± 620,38
12ms	40	189,13 ± 238,79	15,37 ± 1384,4	188,37 ± 198,01	5,78 ± 1019,5
14ms	40	190,50 ± 222,06	14,7 ± 1165,6	192,82 ± 197,30	6,15 ± 790,92
16ms	40	169,07 ± 197,86	13,1 ± 1209,4	182,50 ± 193,96	5,43 ± 857,97
18ms	40	148,96 ± 164,49	19,8 ± 918,75	155,17 ± 162,50	10,6 ± 695,35
20ms	40	144,46 ± 186,93	2,74 ± 1146,8	161,10 ± 185,39	3,2 ± 838,97

Tabla 7.26. Porcentaje de variación de la amplitud y el área del PME en el protocolo de estimulación pareada con ISIs cortos (Sb/Sp) distribuido por grupos etarios.

			% Variación Amplitud		% Variación Área	
ISIs	Grupo etario	n	(media ± sd)	Rango	(media ± sd)	Rango
1ms	20-29	10	28,59 ± 41,59	0,82 - 134,78	21,96 ± 28,53	0,95 - 87,29
	30-39	10	24,94 ± 37,71	1,98 - 128,79	27,76 ± 43,99	2,01 - 149,76
	40-49	10	54,81 ± 37,85	22,45 - 140,68	52,64 ± 38,49	18,60 - 118,33
	50-59	10	35,73 ± 42,51	3,57 - 144,44	38,16 ± 54,39	1,73 - 180
2ms	20-29	10	27,13 ± 23,74	2,45 - 76,11	24,54 ± 21,1	4,12 - 66,41
	30-39	10	32,76 ± 53,88	0 - 181,82	30,91 ± 50,56	0 - 170,53
	40-49	10	28,59 ± 23,11	2,04 - 74,58	28,93 ± 21,44	3,25 - 60,55
	50-59	10	32,26 ± 24,92	1,78 - 83,33	32,86 ± 25,94	0,68 - 86,47
4ms	20-29	10	67,34 ± 79,37	2,35 - 273,91	60,99 ± 62,94	1,85 - 212,89
	30-39	10	19,58 ± 15,47	4,45 - 47,12	19,01 ± 14,29	4,49 - 46,45
	40-49	10	63,71 ± 52,61	4,76 - 193,22	61,53 ± 48,41	3,88 - 172,43
	50-59	10	59,00 ± 64,62	3,57 - 227,78	56,98 ± 55,46	1,85 - 212,89
6ms	20-29	10	114,44 ± 80,69	40,41 - 304,35	104,47 ± 57,38	51,18 - 225,09
	30-39	10	51,58 ± 19,52	29,70 - 100	48,41 ± 16,74	29,06 - 82,20
	40-49	10	118,04 ± 107,50	21,43 - 361,86	110,19 ± 95,18	17,95 - 326,59
	50-59	10	85,91 ± 65,67	12,25 - 214,29	96,07 ± 74,88	4,54 - 245,11
8ms	20-29	10	182,90 ± 165,51	60 - 506,25	155,71 ± 113,73	55,17 - 415,52
	30-39	10	106,78 ± 68,16	56,25 - 246,67	103,33 ± 66,13	46,13 - 238,69
	40-49	10	144,42 ± 90,99	2,38 - 280,41	146,55 ± 95,65	4,21 - 281,30
	50-59	10	114,32 ± 91,90	12,25 - 322,22	135,47 ± 125,48	4,89 - 435,41
10ms	20-29	10	230,42 ± 252,04	68,98 - 753,13	187,34 ± 179,81	76,75 - 620,38
	30-39	10	96,75 ± 65,10	39,58 - 260	94,11 ± 61,11	31,90 - 210,14
	40-49	10	203,44 ± 87,12	64,63 - 366,67	220,63 ± 110,13	77,31 - 435,12
	50-59	10	123,47 ± 109,88	18,04 - 753,13	149,60 ± 154,82	6,90 - 532,24
12ms	20-29	10	282,70 ± 445,13	49,47 - 1384,37	213,19 ± 306,40	55,36 - 1019,54
	30-39	10	104,37 ± 52,96	35,12 - 178,27	103,25 ± 58,69	44,25 - 208,97
	40-49	10	228,31 ± 99,72	104,55 - 361,86	265,28 ± 161,82	84,02 - 622,07
	50-59	10	141,14 ± 119,31	15,37 - 405,56	171,76 ± 175,47	5,78 - 569,41
14ms	20-29	10	283,83 ± 375,97	68,57 - 1165,63	211,37 ± 236,75	73,77 - 790,92
	30-39	10	82,09 ± 64,43	19,18 - 246,67	77,41 ± 57,49	13,68 - 215,08
	40-49	10	248,28 ± 124,36	45,45 - 430,93	290,97 ± 186,31	45,66 - 680,27
	50-59	10	147,78 ± 155,67	14,70 - 1165,63	191,52 ± 220,76	6,15 - 588,24
16ms	20-29	10	241,51 ± 355,70	75,10 - 1209,38	191,15 ± 240,97	72,26 - 857,97
	30-39	10	85,78 ± 34,76	53,31 - 150	83,49 ± 35,56	42,56 - 131,40
	40-49	10	210,15 ± 104,82	104,55 - 460,82	255,36 ± 186,42	102,76 - 744,15
	50-59	10	138,83 ± 120,37	13,14 - 1209,38	199,96 ± 227,43	5,43 - 698,82

(Continuación tabla 7.26)

			% Variación Amplitud		% Variación Área	
ISIs	Grupo etario	n	(media \pm sd)	Rango	(media \pm sd)	Rango
18ms	20-29	10	192,82 \pm 272,27	41,06 – 918,75	167,90 \pm 202,75	38,31 – 695,35
	30-39	10	76,81 \pm 39,67	22,92 – 132,14	74,98 \pm 38,76	20,53 – 125,35
	40-49	10	172,66 \pm 88,32	59,09 – 382,47	202,09 \pm 140,53	58,47 – 555,52
	50-59	10	147,52 \pm 156,74	19,82 – 538,89	175,72 \pm 204,51	10,65 – 661,18
20ms	20-29	10	204,53 \pm 334,21	59,76 – 1146,88	179,45 \pm 236,81	59,77 – 838,97
	30-39	10	67,92 \pm 39,99	2,74 – 120,68	66,15 \pm 39,87	3,20 – 139,53
	40-49	10	170,29 \pm 89,04	37,29 -340,21	208,31 \pm 144,63	35,59 – 556,52
	50-59	10	135,08 \pm 137,29	11,36 – 442,86	190,46 \pm 237,74	5,81 – 647,06

La comparación mediante ANOVA de los valores medios de porcentaje de amplitud y área entre los distintos grupos de edad no mostró diferencias significativas para ninguno de los ISIs estudiados (Tabla 7.26).

Los valores del porcentaje de variación de amplitud y área del PME obtenido con estímulo test con respecto al basal en cada uno de los ISIs estudiados diferenciados por sexo se detallan en la tabla 7.27.

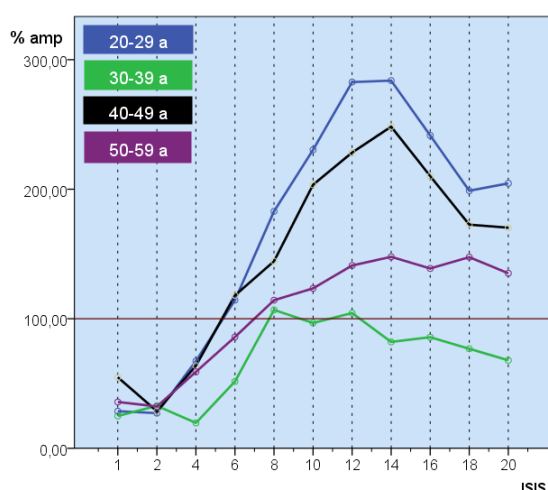


Figura 7.7. Porcentaje de variación de la amplitud del PME test en ISIs comprendidos entre 1 y 20 ms en los distintos grupos etarios.

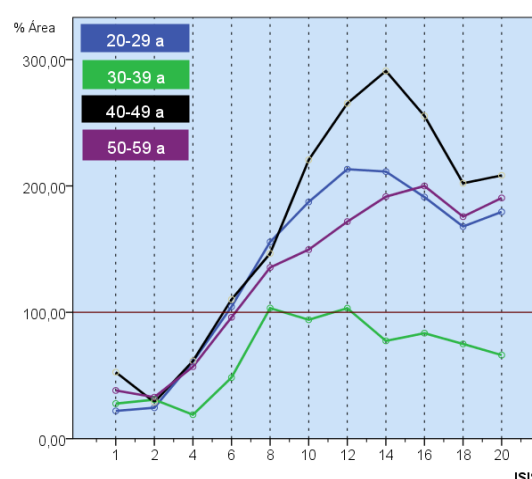


Figura 7.8. Porcentaje de variación del área del PME test en ISIs comprendidos entre 1 y 20 ms en los distintos grupos etarios.

La comparación de los valores medios de variación de la amplitud y del área mediante la t de Student para muestras independientes no mostró diferencias significativas entre el grupo de hombres y el de mujeres en ninguno de los ISIs explorados (Tabla 7.27).

Las curvas de variabilidad de amplitud y área en función del sexo se representan en las figuras 7.9 y 7.10.

► 7.- Resultados

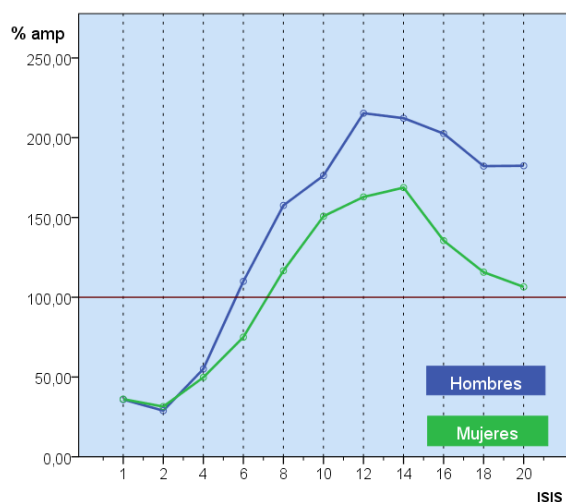


Figura 7.9. Porcentaje de variación de amplitud del PME test en ISIs comprendidos entre 1 y 20 ms en función del sexo.

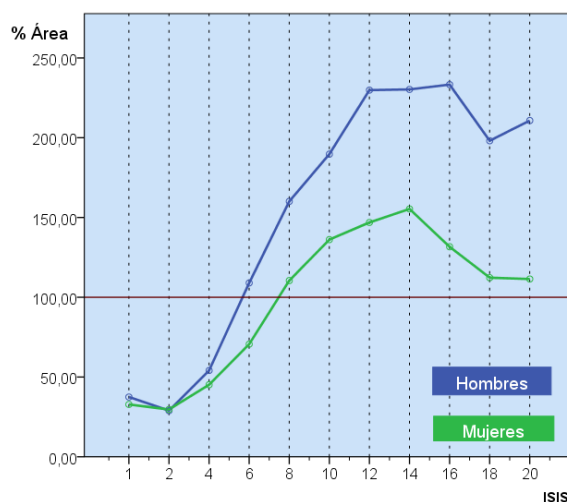


Figura 7.10. Porcentaje de variación del área del potencial test en ISIs comprendidos entre 1 y 20 ms en función del sexo.

Tabla 7.27. Porcentaje de variación de la amplitud y el área del PME en el protocolo de estimulación pareada con ISIs cortos (Sb/Sp) distribuido por sexos.

			% Variación Amplitud		% Variación Área	
ISIs	Sexo	n	(media ± sd)	Rango	(media ± sd)	Rango
1ms	H	20	35,89 ± 43,75	0,82 – 144,44	49,51 ± 37,46	0,95 - 180,0
	M	20	36,14 ± 37,32	3,82 – 134,78	35,5 ± 32,80	2,28 – 149,76
2ms	H	20	28,90 ± 23,64	0 – 83,33	28,96 ± 23,39	0 – 86,47
	M	20	31,48 ± 40,48	1,41 – 181,82	29,66 ± 37,83	0,68 – 170,53
4ms	H	20	55,05 ± 59,17	2,35 – 227,78	54,09 ± 52,38	1,85 – 192,71
	M	20	49,76 ± 60,37	4,45 – 273,91	49,19 ± 45,17	3,23 – 212,89
6ms	H	20	109,99 ± 87,29	26,79 – 361,86	108,97 ± 82,07	20,42 – 326,59
	M	20	74,99 ± 63,39	12,25 -304-35	70,60 ± 48,82	4,54 – 225,09
8ms	H	20	157,57 ± 113,22	59,09 – 506,25	160,09 ± 111,82	46,13 – 435,41
	M	20	116,64 ± 106,24	2,38 – 478,26	110,44 ± 83,74	4,21 – 305,84
10ms	H	20	176,27 ± 169,98	31,25 – 753,13	189,70 ± 169,81	31,90 – 620,38
	M	20	150,76 ± 136,24	18,04 – 650	136,14 ± 92,13	6,90 – 400,69
12ms	H	20	215,37 ± 298,83	32,14 – 1384,37	229,85 ± 255,72	21,45 – 1019,54
	M	20	162,89 ± 162,16	15,37 – 776,09	146,89 ± 107,07	5,78 – 448,80
14ms	H	20	212,27 ± 266,12	19,18 – 1165,63	230,27 ± 246,71	13,68 – 790,92
	M	20	168,72 ± 171,46	14,70 – 780,43	155,36 ± 126,84	6,15 – 479,04
16ms	H	20	262,96 ± 202,61	17,86 – 1209,38	233,32 ± 255,98	12,46 – 857,97
	M	20	94,00 ± 135,52	13,14 – 421,74	131,66 ± 79,07	5,43 – 279,17
18ms	H	20	182,19 ± 214,62	26,03 – 918,75	198,08 ± 210,27	22,43 – 695,35
	M	20	115,72 ± 84,55	19,82 – 393,48	112,26 ± 78,18	10,65 – 330,58
20ms	H	20	182,43 ± 255,25	2,74 – 1146,88	210,76 ± 246,05	3,20 – 838,97
	M	20	106,49 ± 59,49	11,36 – 212,93	111,44 ± 69,39	5,81 – 261,40

En la tabla 7.28 se detallan los valores de la variación de porcentaje de amplitud y área del PME test en los distintos ISIs estudiados en función de edad y sexo. No se encontraron diferencias significativas para la edad en ninguno de los sexos.

Cuando se compararon mediante t de Student los porcentajes de variación de amplitud y área entre hombres y mujeres estratificados por edad, se encontraron diferencias significativas en ISI6 para los individuos pertenecientes a la cuarta década (Tabla 7.28).

Tabla 7.28. Porcentaje de variación de la amplitud y el área del PME en el protocolo de estimulación pareada con ISIs cortos (Sb/Sp) distribuido por sexos y grupos etarios.

(*) Diferencias significativas intersexo. ($p < 0,05$).

ISIs	Grupo etario	Sexo	n	% Variación Amplitud		% Variación Área	
				(media \pm sd)	Rango	(media \pm sd)	Rango
1ms	20-29	H	5	9,12 \pm 10,47	0,82 – 27,42	7,29 \pm 7,35	0,95 – 19,80
		M	5	48,05 \pm 53,25	3,82 – 134,78	36,64 \pm 35,20	3,20 – 87,29
	30-39	H	5	13,15 \pm 12,06	1,98 – 32,0	13,65 \pm 12,68	2,01 – 31,51
		M	5	36,74 \pm 52,02	6,67 – 128,79	41,87 \pm 60,80	7,42 – 149,76
	40-49	H	5	72,19 \pm 47,13	25,77 – 140,68	73,89 \pm 45,28	20,13 – 118,33
		M	5	37,42 \pm 15,67	22,45 – 54,69	31,39 \pm 12,40	18,60 – 45,84
	50-59	H	5	49,10 \pm 56,64	3,57 – 144,4	55,02 \pm 74,09	1,73 – 180,0
		M	5	22,37 \pm 20,27	6,14 – 48,75	21,30 \pm 21,35	2,28 – 53,52
2ms	20-29	H	5	20,29 \pm 19,76	2,45 – 51,24	19,19 \pm 19,58	4,12 – 51,07
		M	5	33,96 \pm 27,58	5,71 – 76,11	29,89 \pm 23,38	5,75 – 66,41
	30-39	H	5	11,37 \pm 9,67	0 – 23,57	11,08 \pm 10,62	0 – 26,80
		M	5	54,15 \pm 72,76	1,41 – 181,82	50,73 \pm 68,24	1,19 – 170,53
	40-49	H	5	39,63 \pm 22,38	12,44 – 74,58	41,00 \pm 18,82	11,21 – 60,52
		M	5	17,56 \pm 19,90	2,04 – 40,63	16,85 \pm 17,76	3,25 – 37,65
	50-59	H	5	44,29 \pm 27,45	9,82 – 83,33	44,55 \pm 27,27	10,38 – 86,47
		M	5	20,23 \pm 16,78	1,78 – 38,75	21,17 \pm 20,71	0,68 – 44,32
4ms	20-29	H	5	28,20 \pm 26,57	2,35 – 65,07	29,28 \pm 27,88	1,85 – 70,42
		M	5	106,48 \pm 98,17	20,73 – 273,91	92,71 \pm 74,98	18,89 – 212,89
	30-39	H	5	19,63 \pm 15,66	7,69 – 43,57	18,31 \pm 13,50	5,68 – 35,50
		M	5	19,53 \pm 17,12	4,445 – 47,12	19,70 \pm 16,61	4,49 – 46,45
	40-49	H	5	88,09 \pm 59,48	51,85 – 193,22	88,47 \pm 49,50	44,70 – 172,43
		M	5	39,32 \pm 34,66	4,76 – 81,25	34,60 \pm 31,78	3,88 – 74,33
	50-59	H	5	84,28 \pm 85,08	3,57 – 227,78	80,31 \pm 70,10	3,46 – 192,71
		M	5	33,73 \pm 23,66	9,80 – 61,42	33,66 \pm 25,39	3,23 – 64,81
6ms	20-29	H	5	96,26 \pm 63,43	40,41 – 200	95,28 \pm 53,55	51,18 – 184,0
		M	5	132,61 \pm 99,00	57,14 – 304,35	113,64 \pm 65,80	63,58 – 225,09
	30-39	H	5	45,69 \pm 12,95	29,70 – 61,98	43,01 \pm 16,98	29,06 – 71,17
		M	5	57,46 \pm 24,56	36,36 – 100,0	53,81 \pm 16,41	42,03 – 82,20
	40-49	H	5	186,49 \pm 115,74*	45,45 – 361,86	172,44 \pm 98,67*	60,97 – 326,59
		M	5	49,60 \pm 29,93*	21,43 – 84,38	47,94 \pm 30,99*	17,95 – 87,41
	50-59	H	5	111,54 \pm 76,71	26,79 – 214,29	125,13 \pm 89,84	20,42 – 245,11
		M	5	60,28 \pm 46,66	12,25 – 133,33	67,01 \pm 49,33	4,54 – 131,73

				% Variación Amplitud		% Variación Área	
ISIs	Grupo etario	Sexo	n	(media \pm sd)	Rango	(media \pm sd)	Rango
8ms	20-29	H	5	176,09 \pm 186,17	60 -506,25	163,74 \pm 142,0	69,92 – 415,52
		M	5	189,71 \pm 163,88	70,53 – 478,26	147,68 \pm 93,69	55,17 – 305,84
	30-39	H	5	107,96 \pm 63,03	63,01-216,43	104,68 \pm 59,17	46,13 – 202,41
		M	5	105,60 \pm 80,49	56,25 – 246,67	101,98 \pm 79,59	47,28 \pm 238,69
	40-49	H	5	185,34 \pm 81,52	59,09 – 280,41	177,49 \pm 79,69	64,65 – 281,30
		M	5	103,51 \pm 88,32	2,38 – 229,69	115,61 \pm 108,81	4,21 – 278,73
	50-59	H	5	160,90 \pm 105,50	67,36 – 322,22	194,45 \pm 153,85	64,14 – 435,41
		M	5	67,74 \pm 49,49	12,25 – 136,84	76,49 \pm 55,31	4,89 – 141,53
10ms	20-29	H	5	221,92 \pm 297,37	68,98 – 753,13	202,17 \pm 234,14	76,75 – 620,38
		M	5	238,91 \pm 233,07	102,23 – 650	172,52 \pm 131,80	88,40 – 400,69
	30-39	H	5	71,93 \pm 18,98	39,73 – 86,78	69,67 \pm 21,99	31,90 – 89
		M	5	121,56 \pm 87,39	39,58 – 260	118,54 \pm 80,15	36,26 – 210,14
	40-49	H	5	250,81 \pm 70,21	181,34 – 366,67	284,20 \pm 100,46	155,04 – 435,12
		M	5	156,06 \pm 80,85	64,63 – 282,81	157,06 \pm 84,23	77,31 – 291,56
	50-59	H	5	160,44 \pm 141,61	31,25 – 377,78	202,77 \pm 204,93	32,18 – 532,24
		M	5	86,49 \pm 60,76	18,04 – 145,61	96,43 \pm 69,75	6,90 – 400,69
12ms	20-29	H	5	336,06 \pm 587,91	56,47 – 1384,37	264,35 \pm 422,34	60,45 – 1019,5
		M	5	232,33 \pm 306,33	49,47 – 776,09	162,03 \pm 162,21	55,36 – 448,80
	30-39	H	5	82,18 \pm 48,05	35,12 – 137,14	81,29 \pm 42,19	44,25 – 127,61
		M	5	126,56 \pm 52,65	64,17 – 178,27	125,20 \pm 69,03	57,98 – 208,97
	40-49	H	5	255,87 \pm 108,30	104,55 – 361,86	322,53 \pm 201,95	114,73 – 622,07
		M	5	200,75 \pm 93,53	107,74 – 328,57	208,03 \pm 99,70	84,02 – 323,22
	50-59	H	5	190,37 \pm 148,94	32,14 – 405,56	251,21 \pm 222,1	21,45 – 569,41
		M	5	91,91 \pm 61,57	15,37 – 168,13	92,30 \pm 64,57	5,78 – 162,81
14ms	20-29	H	5	305,46 \pm 481,03	68,57 – 1165,63	231,93 \pm 312,74	73,77 – 790,92
		M	5	262,20 \pm 292,37	91,58 – 780,43	190,81 \pm 165,05	77,49 – 479,04
	30-39	H	5	58,07 \pm 35,42	19,18 – 96,0	53,63 \pm 30,67	13,68 – 87,78
		M	5	106,11 \pm 81,50	45,85 – 246,67	101,19 \pm 71,29	34,76 – 215,08
	40-49	H	5	260,70 \pm 151,69	45,45 – 430,93	329,17 \pm 242,93	45,66 – 680,27
		M	5	235,86 \pm 106,79	117,01 – 369,05	252,78 \pm 124,26	111,86 – 389,75
	50-59	H	5	224,84 \pm 192,41	23,21 – 507,14	306,38 \pm 269,93	18,34 – 588,24
		M	5	70,72 \pm 51,53	14,70 – 138,60	76,66 \pm 61,72	6,15 – 149,36
16ms	20-29	H	5	311,25 \pm 502,15	75,10 – 1209,38	253,67 \pm 339,44	79,06 – 857,97
		M	5	171,77 \pm 142,72	78,98 – 421,74	128,63 \pm 75,22	72,26 – 258,42
	30-39	H	5	81,63 \pm 39,88	53,31 – 150,0	71,80 \pm 34,67	42,56 -131,23
		M	5	89,94 \pm 32,93	54,17 – 133,33	95,18 \pm 36,06	56,05 – 131,40
	40-49	H	5	218,67 \pm 148,03	104,55 – 460,82	292,38 \pm 266,41	102,76 – 744,15
		M	5	201,63 \pm 51,25	135,12 – 264,29	218,34 \pm 61,57	118,81 – 279,17
	50-59	H	5	198,92 \pm 139,30	17,86 – 342,86	315,44 \pm 279,17	12,46 – 698,82
		M	5	78,74 \pm 64,55	13,14 – 172,81	84,48 \pm 71,43	5,43 – 169,44

(Continuación tabla 7.28)

				% Variación Amplitud		% Variación Área	
ISIs	Grupo etario	Sexo	n	(media \pm sd)	Rango	(media \pm sd)	Rango
18ms	20-29	H	5	244,15 \pm 377,40	52,94 – 918,75	203,37 \pm 276,12	45,60 – 695,35
		M	5	153,49 \pm 138,65	41,06 – 393,48	132,43 \pm 114,47	38,31 – 330,58
	30-39	H	5	80,40 \pm 44,72	26,03 – 132,14	79,98 \pm 43,49	22,43 – 125,35
		M	5	73,22 \pm 38,85	22,92 – 125,76	69,98 \pm 37,77	20,53 – 122,22
	40-49	H	5	189,78 \pm 120,50	59,09 – 382,47	237,63 \pm 195,01	58,47 – 555,52
		M	5	155,54 \pm 47,96	93,45 – 214,29	166,55 \pm 5,01	97,16 – 229,42
	50-59	H	5	214,41 \pm 201,81	35,71 – 918,75	271,34 \pm 260,21	26,64 – 661,18
		M	5	80,64 \pm 58,02	19,82 – 393,48	80,09 \pm 59,43	10,65 – 330,58
20ms	20-29	H	5	288,08 \pm 480,22	61,18 – 1146,88	235,96 \pm 338,21	65,23 – 838,97
		M	5	120,97 \pm 56,93	59,76 – 208,70	122,93 \pm 61,75	59,77 – 224,40
	30-39	H	5	60,37 \pm 43,06	2,74 – 100,71	57,41 \pm 36,53	3,20 – 87,71
		M	5	75,47 \pm 40,04	27,08 – 120,68	74,89 \pm 45,29	24,76 – 139,53
	40-49	H	5	176,55 \pm 124,50	37,29 – 340,21	233,26 \pm 204,63	35,59 – 556,52
		M	5	164,02 \pm 47,32	107,14 – 212,93	183,39 \pm 60,30	113,25 – 261,4
	50-59	H	5	204,67 \pm 168,16	40,18 – 442,86	316,39 \pm 291,90	35,29 – 647,06
		M	5	65,49 \pm 44,97	11,36 – 109,65	64,52 \pm 48,06	5,81 – 119,38

La inhibición de la fase precoz de la curva para ISIs 1, 2, 4 y 6 ms (SICI) estuvo presente en todos los individuos estudiados. Sólo dos de los sujetos tuvieron inhibición únicamente en un intervalo (5%) y 26 en los cuatro (65%). Ver tabla 7.29 y Fig. 7.11.

Tabla 7.29. Duración del SICI. Número y porcentaje de individuos con inhibición durante uno o más intervalos para ISIs de 1, 2, 4 y 6ms.

Duración de la inhibición	
Nº intervalos	Número y % individuos
1 intervalo	2 (5%)
2 intervalos	3 (7,5%)
3 intervalos	9 (22,5%)
4 intervalos	26 (65%)

En los ISIs de 1, 2 y 4 ms fue donde se observó una mayor frecuencia de individuos con inhibición del PME test, superando el 90% de los casos en cada uno de esos intervalos (Tabla 7.30).

La fase de facilitación (ICF) se estudió en 7 ISIs (8, 10, 12, 14, 16, 18 y 20 ms). Con este protocolo la facilitación mostró un comportamiento irregular, estando ausente en 11 de los individuos (27,5%). En 27 de los sujetos estudiados (67,5%) existió facilitación en dos o más intervalos (Tabla 7.31 y figura 7.11).

Tabla 7.30. Frecuencia absoluta y relativa de individuos en cada una de los estados de excitabilidad según ISIs.

ISIs	Facilitado	Inhibido	Sin Cambio
1	3 (7,5%)	37 (92,5%)	0
2	1 (2,5%)	39 (97,5%)	0
4	3 (7,5%)	36 (90%)	1 (2,5%)
6	10 (25 %)	27 (67,5%)	3 (7,5%)
8	19 (47,5%)	18 (45%)	3 (7,5%)
10	22 (55%)	15 (37,5%)	3 (7,5%)
12	23 (57,5%)	14 (35%)	3 (7,5%)
14	19 (47,5%)	13 (32,5%)	8 (20%)
16	22 (55%)	15 (37,5%)	3 (7,5%)
18	19 (47,5%)	14 (35%)	7 (17,5%)
20	17 (42,5%)	17 (42,5%)	6 (15%)

Tabla 7.31. Duración del periodo de facilitación. Número y porcentaje de individuos con facilitación durante uno o más intervalos para ISIs de 8, 10, 12, 14, 16, 18 y 20ms.

Duración de la facilitación	
Nº intervalos	Número y % individuos
0 intervalos	11 (27,5%)
1 intervalo	2 (5%)
2 intervalos	4 (10%)
3 intervalos	1 (2,5%)
4 intervalos	5 (12,5%)
5 intervalos	4 (10%)
6 intervalos	3 (7,5%)
7 intervalos	10 (25%)

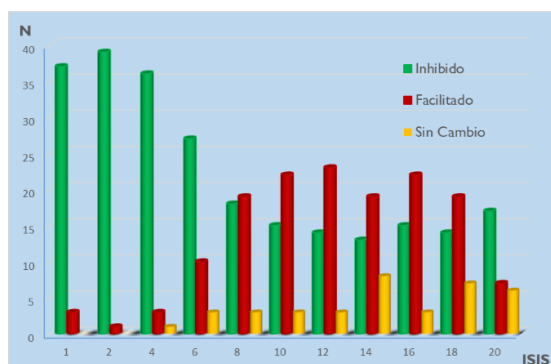


Figura 7.11. Frecuencia absoluta de individuos con facilitación, con inhibición o sin cambios en cada uno de los ISIs estudiados.

Como se observa en la tabla 7.30, los ISIs en los que con mayor frecuencia se encontró facilitación fueron los de 12ms (57,5%) 10ms (55%) y 16ms (55%).

No se han encontrado diferencias significativas entre los porcentajes de variación de amplitud y área para ninguno de los ISIs estudiados.

Se han observado diferencias significativas entre los hombres y las mujeres de la cuarta década para ISI=6ms tanto en el porcentaje de amplitud como en el de área. No se han encontrado diferencias significativas en el resto de las comparaciones analizadas.

Existe un periodo de inhibición del PME test para ISIs comprendidos entre 1 y 6 ms que ha estado presente en todos los individuos y que en el 95% de los casos dura al menos dos intervalos. El ISI en el que más sujetos han mostrado inhibición es el de 2 ms.

Existe un periodo de facilitación del PME test entre 8 y 20 ms que estuvo ausente en el 27,5% de los individuos. La duración de la fase de facilitación fue de 2 o más intervalos en el 67,5% de los sujetos.

El ISI en el que más individuos han mostrado facilitación ha sido el de 12 ms.

ISIs largos en reposo. (Sp/Sp)

Se detallan los porcentajes de variación de amplitud y área del PME test respecto al PME condicionante en el grupo completo para cada uno de los ISIs evaluados (Tabla 7.32).

Como puede observarse en la tabla 7.32 y en la figura 7.12, existe un periodo inicial de facilitación de amplitud y área de la respuesta test entre ISI_{16} e ISI_{40} , seguido de una importante inhibición de la misma para ISIs superiores a 60 ms.

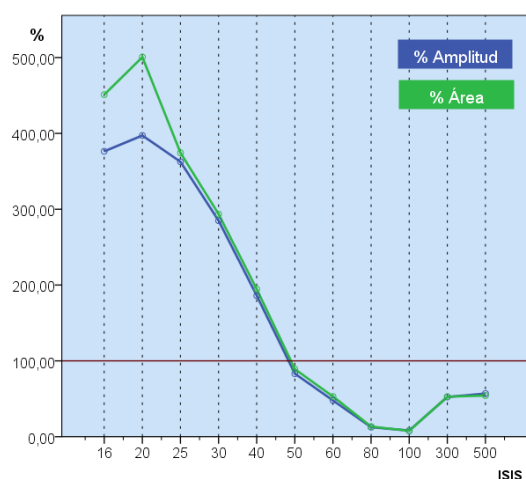


Figura 7.12. Porcentaje de variación de la amplitud y el área del PME en el protocolo de estimulación pareada con ISIs largos en reposo.

En la figura 7.13A se muestra un ejemplo de facilitación de la respuesta test en uno de los individuos estudiados para ISI_{20} .

En la figura 7.13B se presenta un trazado con inhibición completa de la respuesta test para ISI_{80} .

No se encontraron diferencias significativas cuando se comparó el porcentaje de amplitud con el de área en ninguno de los intervalos estudiados excepto para ISI_{16} e ISI_{20} .

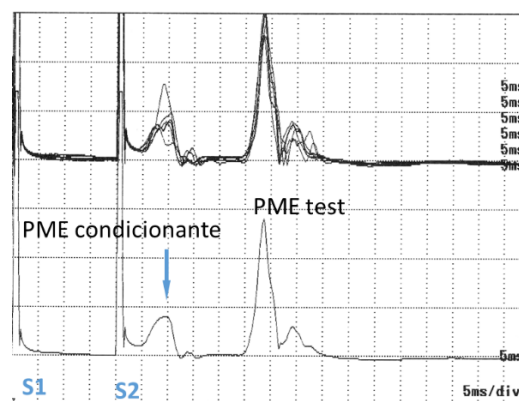


Figura 7.13A. Periodo de facilitación; ISI_{20} . Obsérvese el aumento de amplitud y área del PME test (S2) respecto al PME condicionante. (S1).

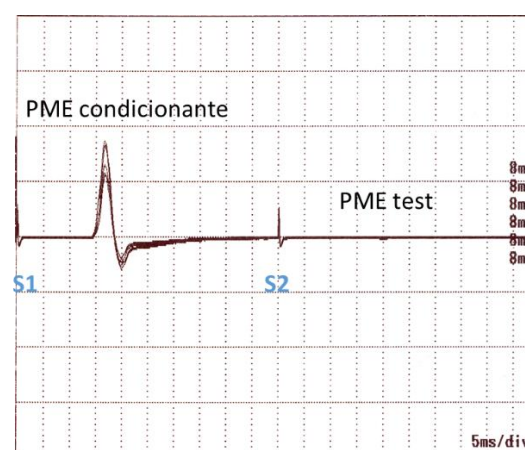


Figura 7.13B. Periodo de inhibición; ISI_{80} . Obsérvese la ausencia de PME test tras el estímulo S2.

El valor medio de los porcentajes de amplitud y área segmentados por grupos etarios para cada uno de los ISIs estudiados se detallan en la tabla 7.33, y la representación gráfica para la variación del porcentaje de amplitud y del área se muestra en las figuras 7.14 y 7.15.

Se encontraron diferencias significativas intergrupo para ISI_{100} , tanto para el porcentaje de amplitud como el de área, entre los grupos de individuos de la quinta década con respecto al resto de grupos etarios.

Tabla 7.32. Porcentaje de variación de la amplitud y el área del PME en el protocolo de estimulación pareada con ISIs largos (Sp/Sp) en reposo.

(*) Diferencias significativas entre el porcentaje de amplitud y el del área ($p < 0,05$).

		% Variación Amplitud		% Variación Área	
ISIs	n	(media \pm sd)	Rango	(media \pm sd)	Rango
16ms	40	376,31 \pm 315,99*	107,3 – 1430,2	451,02 \pm 400,83*	96,51 – 1610,3
20ms	40	397,20 \pm 345,19*	65,92 – 1600	500,56 \pm 469,99*	64 – 1928,89
25ms	40	362,57 \pm 430,57	3,44 – 1866,67	374,41 \pm 384,94	24,9 – 1469,72
30ms	40	284,90 \pm 360,64	0 – 1615,63	293,56 \pm 334,33	0 – 1298,31
40ms	40	185,99 \pm 324,90	0 – 2055,56	194,56 \pm 321,90	0 – 2029,54
50ms	40	83,14 \pm 79,31	0 – 277,78	89,11 \pm 85,08	0 – 281,23
60ms	40	47,81 \pm 89,90	0 – 438,46	52,99 \pm 102,06	0 – 397,41
80ms	40	12,55 \pm 35,01	0 – 164,15	13,37 \pm 41,97	0 – 228,52
100ms	40	8,11 \pm 24,15	0 – 111,76	7,71 \pm 22,70	0 – 113,12
300ms	40	52,36 \pm 40,92	0 – 167,78	52,74 \pm 39,90	0 – 171,65
500ms	40	56,97 \pm 40,66	0 - 170	54,26 \pm 33,88	0 – 125,30

La comparación de los valores medios de porcentaje de amplitud y área en función del sexo no arrojó diferencias significativas entre hombres y mujeres para ninguno de los ISIs evaluados. Los valores obtenidos se detallan en la tabla 7.34 y la curva de variabilidad de los mismos en las figuras 7.16 y 7.17.

En la tabla 7.35 se muestran los valores del porcentaje de variación de la amplitud y el área del PME test para cada uno de los ISIs estudiados en función del grupo de edad y del

sexo del sujeto estudiado. El análisis mediante ANOVA mostró diferencias significativas intergrupo para ISI₁₀₀ en el caso de los hombres y para ISI₆₀ en el de las mujeres. El análisis post hoc de Bonferroni evidencia que el grupo de hombres con edades comprendidas entre 50 y 59 años presenta menor inhibición que el resto de los hombres incluidos en los otros 3 grupos de edad. En el caso de las mujeres, las diferencias en los estudios post hoc fueron significativas entre el grupo de 40-49 años y el grupo de 30-39 años para ISI₆₀.

Tabla 7.33. Porcentaje de variación de la amplitud y el área del PME en el protocolo de estimulación pareada con ISIs largos en reposo (Sp/Sp) Distribución por grupos etarios.(*) Diferencias significativas entre grupos etarios por ISI ($p < 0,05$).

			% Variación Amplitud		% Variación Área	
ISIs	Grupo etario	n	(media \pm sd)	Rango	(media \pm sd)	Rango
16ms	20-29	10	405,57 \pm 422,90	107,26 – 1430,23	453,34 \pm 437,53	96,51 – 1537,14
	30-39	10	397,16 \pm 394,65	113,36 – 1350	510,47 \pm 508,71	127,21 – 1610,34
	40-49	10	286,62 \pm 167,07	148,42 – 688,37	417,89 \pm 395,74	152,09 – 1478,18
	50-59	10	415,87 \pm 240,98	157,92 – 800	440,37 \pm 289,57	158,36 – 1069,49
20ms	20-29	10	437,19 \pm 319,62	136,84 – 1001,72	485,40 \pm 370,70	154,39 – 1223,33
	30-39	10	449,33 \pm 370,74	100 – 1177,78	581,34 \pm 524,79	97,89 – 1475,93
	40-49	10	287,40 \pm 101,89	169,86 – 458,76	381,55 \pm 225,35	161,37 – 781,62
	50-59	10	414,88 \pm 490,22	65,92 – 1600	553,96 \pm 683,50	64 – 1928,89
25ms	20-29	10	524,72 \pm 528,50	138,78 – 1843,75	462,69 \pm 388,20	150,21 – 1425,55
	30-39	10	358,83 \pm 545,45	78,64 – 1866,67	355,53 \pm 460,85	72,16 – 1469,72
	40-49	10	267,01 \pm 231,18	22,73 – 668,52	322,97 \pm 318,67	35,05 – 985,71
	50-59	10	299,71 \pm 359,62	3,44 – 1166,67	356,44 \pm 406,33	24,91 – 1309,41
30ms	20-29	10	449,58 \pm 452,03	128,50 – 1615,63	393 \pm 351,62	119,05 – 1298,31
	30-39	10	259,85 \pm 444,54	39,58 – 1506,67	249,52 \pm 374,49	37,33 – 1238,57
	40-49	10	279,89 \pm 251,82	0 – 761,22	346,13 \pm 334,61	0 – 969,60
	50-59	10	150,29 \pm 217,37	0 – 733,33	185,58 \pm 281,69	0 – 932,94
40ms	20-29	10	202,87 \pm 134,95	82,85 – 461,90	192,15 \pm 112,49	76,90 – 364,48
	30-39	10	288,15 \pm 625,15	10,76 – 2055,5	294,03 \pm 616,55	12,19 – 2029,54
	40-49	10	162,22 \pm 140,69	0 – 371,01	175,49 \pm 153,79	0 – 415,67
	50-59	10	90,74 \pm 77,42	0 – 245,21	116,57 \pm 120,12	0 – 350,88
50ms	20-29	10	104,76 \pm 87,36	8,05 – 254,17	105,72 \pm 85,10	5,22 – 232,48
	30-39	10	69,75 \pm 78,87	6,06 – 277,78	64,45 \pm 66,47	4,28 – 239,54
	40-49	10	100,91 \pm 94,24	0 – 276,56	124,38 \pm 114,48	0 – 281,23
	50-59	10	57,13 \pm 51,95	0 – 142,66	61,90 \pm 58,40	0 – 182,23
60ms	20-29	10	36,78 \pm 44,11	0 – 129,46	36,72 \pm 48,89	0 – 163,87
	30-39	10	5,59 \pm 10,14	0 – 29,35	5,36 \pm 9,13	0 – 24,46
	40-49	10	105,87 \pm 143,73	0 – 438,46	101,92 \pm 137,15	0 – 397,41
	50-59	10	42,99 \pm 80,18	0 – 245,45	67,97 \pm 134,64	0 – 394,44
80ms	20-29	10	0,96 \pm 1,61	0 – 4,08	0,83 \pm 1,45	0 – 4,13
	30-39	10	0,86 \pm 1,84	0 – 5,04	0,98 \pm 2,20	0 – 6,49
	40-49	10	35,36 \pm 63,56	0 – 164,15	38,94 \pm 78,29	0 – 228,52
	50-59	10	13,01 \pm 19,68	0 – 49,74	12,72 \pm 20,63	0 – 55,91
100ms	20-29	10	0,42 \pm 1,33*	0 – 4,2	0,55 \pm 1,72*	0 – 5,45
	30-39	10	0,33 \pm 1,05*	0 – 3,32	0,31 \pm 0,97*	0 – 3,06
	40-49	10	1,97 \pm 3,25*	0 – 8,08	1,89 \pm 3,28*	0 – 9,01
	50-59	10	29,73 \pm 42,65*	0 – 111,76	28,11 \pm 40,01*	0 – 113,12

			% Variación Amplitud		% Variación Área	
ISIs	Grupo etario	n	(media \pm sd)	Rango	(media \pm sd)	Rango
300ms	20-29	10	67,28 \pm 56,82	0 - 167,78	69,66 \pm 57,90	0 - 171,65
	30-39	10	40,11 \pm 26,71	0 - 97,44	37,23 \pm 23,01	0 - 80,91
	40-49	10	47,09 \pm 28,99	18,26 - 100,95	50,06 \pm 31,58	17,99 - 109,60
	50-59	10	54,95 \pm 44,96	0 - 142,04	53,99 \pm 37,73	0 - 127,03
500ms	20-29	10	58,59 \pm 44,90	0 - 164,27	52,01 \pm 36,18	0 - 125,30
	30-39	10	67,12 \pm 50,69	0 - 170,00	63,58 \pm 40,56	0 - 120
	40-49	10	52,74 \pm 40,90	2,38 - 111,16	53,26 \pm 37,28	13,18 - 118,44
	50-59	10	49,05 \pm 26,44	17,14 - 100,00	48,19 \pm 22,05	21,43 - 92,31

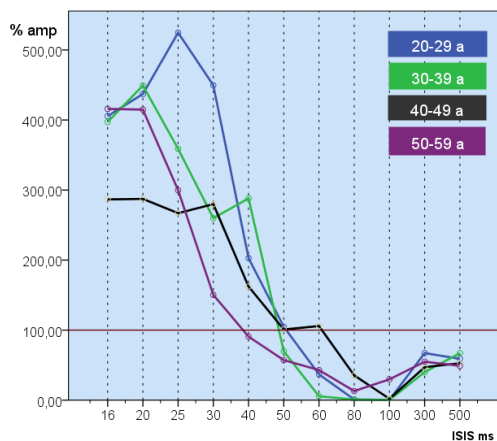


Figura 7.14. Porcentaje de variación de la amplitud del PME test en ISIs comprendidos entre 16 y 500 ms en los distintos grupos etarios.

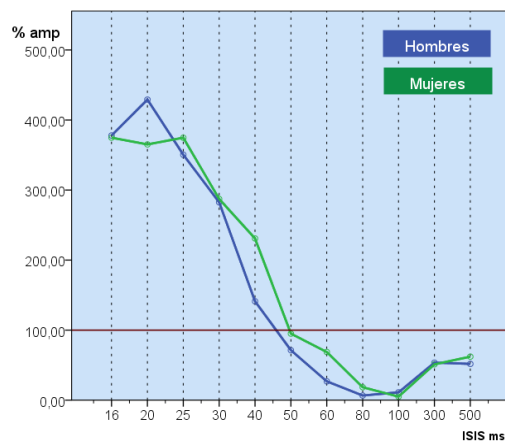


Figura 7.16. Porcentaje de variación de amplitud del PME test en ISIs comprendidos entre 16 y 500 ms en función del sexo.

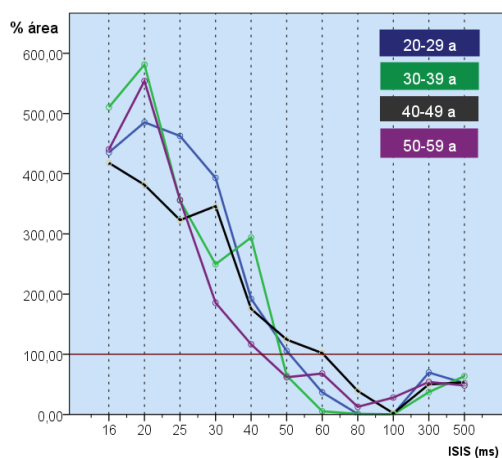


Figura 7.15. Porcentaje de variación del área del PME test en ISIs comprendidos entre 16 y 500 ms en los distintos grupos etarios.

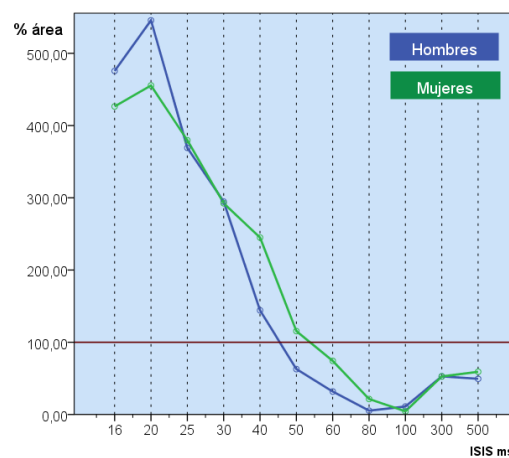


Figura 7.17. Porcentaje de variación del área del PME test en ISIs comprendidos entre 16 y 500 ms en función del sexo.

Tabla 7.34. Porcentaje de variación de la amplitud y el área del PME en el protocolo de estimulación pareada con ISIs largos en reposo (Sp/Sp) Distribución por sexos.

			% Variación Amplitud		% Variación Área	
ISIs	Sexo	n	(media \pm sd)	Rango	(media \pm sd)	Rango
16ms	H	20	377,87 \pm 330,60	113,36 – 1430,23	475,57 \pm 440,58	115,19 – 1537,14
	M	20	374,74 \pm 309,28	107,26 – 1350,00	426,47 \pm 366,62	96,51 – 1610,34
20ms	H	20	429,18 \pm 393,34	100,60 - 1600	545,65 \pm 553,87	94,35 – 1928,89
	M	20	365,22 \pm 296,17	65,92 – 1177,78	455,47 \pm 377,30	64 – 1231,91
25ms	H	20	350,45 \pm 449,78	22,73 – 1843,75	369,15 \pm 421,39	24,91 – 1425,55
	M	20	374,68 \pm 421,82	3,44 – 1866,67	379,67 \pm 355,70	30,29 – 1469,72
30ms	H	20	282,53 \pm 394,03	0 – 1615,63	294,67 \pm 383,35	0 - 1298,31
	M	20	287,27 \pm 334,22	20,31 – 1506,67	292,45 \pm 287,18	16,44 – 1238,57
40ms	H	20	141,14 \pm 137,88	0 – 461,90	144,17 \pm 139,78	0 – 371,53
	M	20	230,85 \pm 439,81	8,96 – 2055,56	244,95 \pm 433,38	9,46 – 2029,54
50ms	H	20	71,30 \pm 84,13	0 – 276,56	62,83 \pm 72,95	0 – 232,48
	M	20	99,97 \pm 71,75	6,06 – 277,78	115,40 \pm 89,89	4,28 \pm 281,23
60ms	H	20	26,86 \pm 57,23	0 – 245,45	31,77 \pm 87,20	0 – 394,44
	M	20	68,75 \pm 111,32	0 – 438,46	74,22 \pm 113,26	0 – 397,41
80ms	H	20	6,58 \pm 13,08	0 – 38,30	5,29 \pm 10,99	0 – 42,42
	M	20	18,51 \pm 47,65	0 – 164,15	21,44 \pm 57,95	0 – 228,52
100ms	H	20	11,18 \pm 29,31	0 – 111,76	11,03 \pm 28,22	0 – 113,12
	M	20	5,05 \pm 17,83	0 – 80,20	4,40 \pm 15,44	0 – 69,48
300ms	H	20	53,57 \pm 39,31	0 – 167,78	52,82 \pm 37,25	0 – 171,65
	M	20	51,15 \pm 43,46	0 – 165,61	52,65 \pm 43,35	0 – 165,64
500ms	H	20	51,80 \pm 40,19	0 - 170	49,38 \pm 32,25	0 - 120
	M	20	62,15 \pm 41,51	0 – 164,27	59,14 \pm 35,59	0 – 125,30

La facilitación observada en la primera parte de la curva (ISIs 16, 20, 25, 30, y 40 ms) estuvo presente en todos los individuos evaluados (Tabla 7.36).

Solo en dos casos la facilitación estuvo presente exclusivamente en un intervalo. El 47,5% de los sujetos presentaron facilitación en los cinco intervalos (Tabla 7.36).

El intervalo en el que más sujetos presentaron facilitación (97,5%) fue el de ISI₁₆ observándose una progresiva disminución del

número de individuos facilitados según aumentaba la duración del intervalo, siendo muy infrecuente la existencia de facilitación para ISIs mayores de 50ms (Tabla 7.37 y figura 7.18).

Al igual que ocurría en el periodo de facilitación, todos los individuos estudiados presentaron inhibición en al menos uno de los intervalos evaluados a partir de ISI₅₀ y un total del 47,5% de estos sujetos mostraron inhibición de larga duración que se producía durante los 6 intervalos evaluados (Tabla 7.38).

Tabla 7.35. Porcentaje de variación de la amplitud y el área del PME en el protocolo de estimulación pareada con ISIs largos en reposo (Sp/Sp) Distribución por grupos etarios y sexo.
(*) Diferencias significativas entre grupos etarios ($p < 0,05$).

				% Variación Amplitud		% Variación Área	
ISIs	Grupo etario	Sexo	n	(media \pm sd)	Rango	(media \pm sd)	Rango
16ms	20-29	H	5	440,96 \pm 558,25	114,99 – 1430,23	518,82 \pm 583,41	115,19 – 1537,14
		M	5	370,19 \pm 296,04	107,26 – 757,41	351,87 \pm 270,04	96,51 – 712,80
	30-39	H	5	249,83 \pm 175,20	113,36 – 553,85	543,58 \pm 339,51	127,59 – 930,71
		M	5	544,50 \pm 515,24	117,31 – 1350	677,35 \pm 630,37	127,21 – 1610,34
	40-49	H	5	370,58 \pm 205,76	154,96 – 688,37	571,57 \pm 528,75	182,73 – 1478,18
		M	5	202,67 \pm 53,34	148,42 – 272,50	264,22 \pm 117,31	152,09 – 434,72
	50-59	H	5	450,12 \pm 320,05	157,92 – 800	468,30 \pm 388,74	158,36 – 1069,49
		M	5	381,62 \pm 159,05	237,38 – 555,56	412,44 \pm 188,67	208,39 – 720,80
20ms	20-29	H	5	416,94 \pm 348,25	155,93 – 1001,72	475,82 \pm 338,46	154,39 – 1014,86
		M	5	457,44 \pm 327,95	136,84 – 866,10	494,98 \pm 440,92	156,73 – 1223,33
	30-39	H	5	355,44 \pm 343,30	105,92 – 952	457,89 \pm 578,75	106,38 – 1475,93
		M	5	543,21 \pm 431,59	100 – 1177,78	704,79 \pm 496,59	97,89 – 1231,91
	40-49	H	5	106,17 \pm 47,48	169,86 – 458,76	367,10 \pm 222,01	180,15 – 747,16
		M	5	275,44 \pm 108,31	171,88 – 453,85	396,01 \pm 253,87	161,37 – 781,62
	50-59	H	5	631,06 \pm 282,22	100,60 – 1600	881,82 \pm 872,65	94,35 – 1928,89
		M	5	184,76 \pm 100,46	65,92 – 326,55	226,10 \pm 144,55	64 – 396,14
25ms	20-29	H	5	590,56 \pm 715,92	138,78 – 1843,75	538,31 \pm 516,35	150,21 – 1425,55
		M	5	455,89 \pm 324,25	176,84 – 872,86	387,08 \pm 241,19	192,98 – 776,04
	30-39	H	5	164,28 \pm 88,93	78,64 – 304,11	162,86 \pm 103,69	72,16 – 333,64
		M	5	553,38 \pm 752,92	109,69 – 1866,67	548,20 \pm 611,81	120,75 – 1469,72
	40-49	H	5	310,63 \pm 299,90	22,73 – 668,52	387,56 \pm 428,91	35,05 – 985,71
		M	5	223,39 \pm 159,85	64,06 – 488,00	258,38 \pm 184,66	52,57 – 549,67
	50-59	H	5	336,34 \pm 449,79	26,39 – 1166,67	387,87 \pm 540,64	24,91 – 1309,41
		M	5	263,08 \pm 233,85	3,44 – 579,82	325,01 \pm 276,98	30,29 – 709,60
30ms	20-29	H	5	519,94 \pm 627,90	128,50 – 1615,63	462,99 \pm 483,18	119,05 – 1298,31
		M	5	379,22 \pm 230,45	193,68 – 738,57	323,00 \pm 180,20	198,73 – 637,06
	30-39	H	5	100,86 \pm 26,51	57,28 – 129,23	93,76 \pm 26,52	57,41 – 130,40
		M	5	418,83 \pm 617,05	39,58 – 1506,67	405,28 \pm 504,18	37,33 – 1238,57
	40-49	H	5	331,25 \pm 341,82	0 – 761,22	395,98 \pm 448,37	0 – 969,60
		M	5	228,52 \pm 138,72	20,31 – 408	296,28 \pm 211,34	16,44 – 605,70
	50-59	H	5	178,05 \pm 312,02	0 – 733,33	225,94 \pm 397,80	0 – 932,94
		M	5	122,53 \pm 83,86	40,74 – 214,07	145,23 \pm 127,38	26,26 – 289,63

(Continuación tabla 7.35)

				% Variación Amplitud		% Variación Área	
ISIs	Grupo etario	Sexo	n	(media ± sd)	Rango	(media ± sd)	Rango
40ms	20-29	H	5	226,25 ± 164,05	95,83 – 461,90	204,04 ± 127,58	89,84 – 364,48
		M	5	179,48 ± 112,68	82,85 – 370,73	180,25 ± 108,81	76,90 – 352,29
	30-39	H	5	108,94 ± 90,55	10,76 – 235,83	126,78 ± 124,27	12,19 – 324,02
		M	5	467,36 ± 889,29	25,00 – 2055,56	461,28 ± 877,46	31,69 – 2029,54
	40-49	H	5	170,71 ± 172,99	0 – 371,001	159,20 ± 171,93	0 – 371,53
		M	5	153,72 ± 120,12	8,96 – 336,36	191,78 ± 151,62	9,46 – 415,67
	50-59	H	5	58,64 ± 72,86	0 – 176,92	86,67 ± 149,17	0 – 350,88
		M	5	122,83 ± 74,86	59,09 – 245,21	146,47 ± 89,31	40,28 – 260,67
50ms	20-29	H	5	113,11 ± 115,67	8,05 – 254,17	103,62 ± 105,15	5,22 – 232,48
		M	5	96,41 ± 60,15	32,95 – 170,21	107,82 ± 72,29	40,29 – 195,39
	30-39	H	5	53,90 ± 38,64	10,43 – 101,05	51,88 ± 30,23	13,72 – 84,32
		M	5	85,59 ± 108,98	6,06 – 277,78	77,02 ± 92,90	4,28 – 239,54
	40-49	H	5	76,90 ± 114,16	0 – 276,56	61,99 ± 90,82	0 – 220,18
		M	5	124,92 ± 74,23	6,25 – 194,70	186,77 ± 107,28	4,66 – 281,23
	50-59	H	5	41,30 ± 44,58	0 – 111,76	33,81 ± 42,15	0 – 104,84
		M	5	72,96 ± 58,80	10,52 – 142,66	89,98 ± 62,66	11,37 – 182,23
60ms	20-29	H	5	34,90 ± 41,17	0 – 100	26,90 ± 28,15	0 – 64,79
		M	5	38,66 ± 51,72	3,28 – 129,46	46,54 ± 65,91	10,18 – 163,87
	30-39	H	5	5,31 ± 7,67	0 – 18,18	5,83 ± 8,21	0 – 19,35
		M	5	5,87 ± 13,12*	0 – 29,35	4,89 ± 10,94*	0 – 24,46
	40-49	H	5	15,83 ± 21,13	0 – 49,47	11,35 ± 13,87	0 – 33,52
		M	5	195,90 ± 160,53*	0 – 438,46	192,49 ± 147,05*	0 – 397,41
	50-59	H	5	51,42 ± 108,59	0 – 245,45	83,00 ± 174,33	0 – 394,44
		M	5	34,55 ± 49,96	0 – 120,74	52,94 ± 99,15	0 – 229,20
80ms	20-29	H	5	0	0	0	0
		M	5	1,92 ± 1,90	0 – 4,08	1,65 ± 1,74	0 – 4,13
	30-39	H	5	1,01 ± 2,26	0 – 5,04	1,30 ± 2,90	0 – 6,49
		M	5	0,71 ± 1,58	0 – 3,54	0,67 ± 1,50	0 – 3,36
	40-49	H	5	9,23 ± 15,51	0 – 35,78	5,63 ± 9,11	0 – 20,95
		M	5	61,48 ± 84,51	0 – 164,15	72,24 ± 104,56	0 – 228,52
	50-59	H	5	16,06 ± 18,80	0 – 38,30	14,25 ± 18,06	0 – 42,42
		M	5	9,95 ± 22,24	0 – 49,74	11,18 ± 25,00	0 – 55,91
100ms	20-29	H	5	0 *	0	0*	0
		M	5	0,84 ± 1,88	0 – 4,20	1,09 ± 2,43	0 – 5,45
	30-39	H	5	0 *	0	0*	0
		M	5	0,66 ± 1,49	0 – 3,32	0,61 ± 1,37	0 – 3,06
	40-49	H	5	1,30 ± 2,92*	0 – 6,52	1,80 ± 4,03*	0 – 9,01
		M	5	2,64 ± 3,76	0 – 8,08	1,99 ± 2,81	0 – 5,95
	50-59	H	5	43,42 ± 48,35*	0 – 111,76	42,32 ± 46,17*	0 – 113,12
		M	5	16,03 ± 35,86	0 – 80,20	13,90 ± 31,07	0 – 69,48

				% Variación Amplitud		% Variación Área	
ISIs	Grupo etario	Sexo	n	(media ± sd)	Rango	(media ± sd)	Rango
300ms	20-29	H	5	64,81 ± 61,97	0 – 168,78	65,23 ± 63,75	0 – 171,65
		M	5	69,75 ± 58,39	17,02 – 165,61	74,09 ± 58,55	23,54 – 165,64
	30-39	H	5	47,74 ± 31,13	17,39 – 97,44	45,09 ± 24,46	19,84 – 80,91
		M	5	32,49 ± 22,14	0 – 61,72	29,37 ± 20,95	0 – 54,02
	40-49	H	5	46,77 ± 30,79	24,24 – 100,95	48,92 ± 31,57	17,99 – 102,25
		M	5	47,41 ± 30,70	18,26 – 96,41	51,21 ± 35,27	18,32 – 109,60
	50-59	H	5	54,97 ± 36,36	22,73 – 116,22	52,05 ± 25,42	24,49 – 89,05
		M	5	54,93 ± 56,80	0 – 142,04	55,93 ± 50,47	0 – 127,03
500ms	20-29	H	5	43,92 ± 24,83	0 – 60	37,95 ± 22,46	0 – 56,92
		M	5	74,06 ± 57,89	9,63 – 164,27	66,08 ± 44,12	8,59 – 125,30
	30-39	H	5	78,53 ± 56,12	21,84 – 170	72,11 ± 39,21	22,41 – 120
		M	5	55,70 ± 48,02	0 – 112,50	55,04 ± 44,52	0 – 101,69
	40-49	H	5	38,32 ± 40,94	2,38 – 106	42,47 ± 34,77	13,77 – 101,47
		M	5	67,16 ± 39,58	10,08 – 111,16	64,04 ± 40,34	13,18 – 118,44
	50-59	H	5	46,43 ± 31,55	17,14 – 100	45,00 ± 28,22	92,31
		M	5	51,67 ± 23,69	26,67 – 19,10	51,38 ± 16,49	37,56 – 75,71

Tabla 7.36. Duración del periodo de facilitación. Número y porcentaje de individuos facilitados durante uno o más intervalos para ISIs de 16, 20, 25, 30 y 40ms.

Duración de la facilitación	
Nº intervalos	Número y % individuos
1 intervalo	2 (5%)
2 intervalos	8 (20%)
3 intervalos	4 (10%)
4 intervalos	7 (17,5%)
5 intervalos	19 (47,5%)

El valor de ISI en el que se encontró la mayor frecuencia de sujetos inhibidos fue el de 100 ms (97,5%) seguido del de 80 ms (95%).

Los ISIs de 16 y 20ms fueron estudiados en reposo, tanto en la serie de ISIs cortos como en la de ISIs largos y por lo tanto con dos protocolos de estimulación diferentes (Sb/Sp en el primero y Sp/Sp en el segundo). Si se compara

mediante una t de Student para muestras independientes la variación del porcentaje de amplitud y área para cada uno de los ISIs en ambas condiciones, se observa que existen diferencias significativas entre ambos protocolos para estos dos intervalos, con mayor facilitación en el caso del protocolo Sp/Sp.

Tabla 7.37. Frecuencia absoluta y relativa de individuos en cada una de los estados de excitabilidad según ISIs.

ISIs	Facilitado	Inhibido	Sin Cambio
16	39 (97,5%)	0	1 (2,5%)
20	36 (90%)	1 (2,5%)	3 (7,5%)
25	31 (77,5%)	7 (17,5%)	2 (5%)
30	24 (60%)	12 (30%)	4 (10%)
40	23 (57,5%)	15 (37,5%)	2 (5%)
50	13 (32,5%)	25 (62,5%)	2 (5%)
60	7 (17,5%)	32 (80%)	1 (2,5%)
80	2 (5%)	38 (95%)	0
100	1 (2,5%)	39 (97,5%)	0
300	4 (10%)	33 (82,5%)	3 (7,5%)
500	4 (10%)	32 (80%)	4 (10%)

Tabla 7.38. Duración del periodo de inhibición. Número y porcentaje de individuos inhibidos durante uno o más intervalos para ISIs de 50, 60, 80, 100, 300 y 500ms.

Duración de la inhibición	
Nº intervalos	Número y % individuos
1 intervalo	1 (2,5%)
2 intervalos	2 (5%)
3 intervalos	1 (2,5%)
4 intervalos	8 (20%)
5 intervalos	9 (22,5%)
6 intervalos	19 (47,5%)

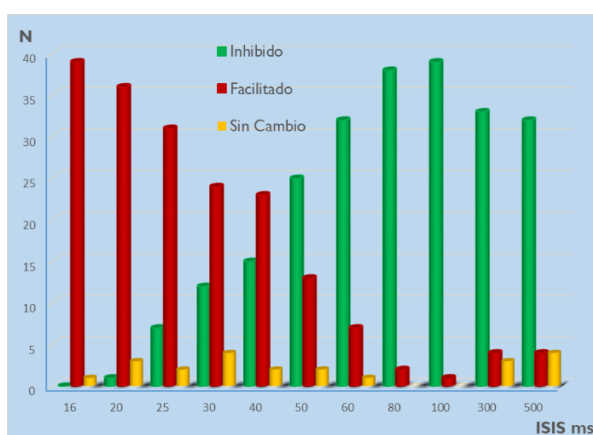


Figura 7.18. Frecuencia absoluta de individuos facilitados, inhibidos o sin cambios en cada uno de los ISIs estudiados.

Tabla 7.39. Frecuencia de sujetos en cada uno de los estados de excitabilidad en protocolos de estimulación Sb/Sp y Sp/Sp para ISI16 e ISI20.

(*) Diferencias significativas entre protocolos
Fac : Facilitado; Inh: Inhibido; SC: Sin cambios.

ISIs	Protocolo	Fac.	Inh.	S.C.
16	Sb/Sp	22 *	14	4
	Sp/Sp	39 *	0	1
20	Sb/Sp	17 *	17	6
	Sp/Sp	36 *	1	3

Los valores utilizados en la comparación han sido detallados en las tablas 7.25 y 7.32. No sólo se observaron diferencias entre los valores medios de facilitación sino que la frecuencia de sujetos en estado de facilitación fue significativamente mayor en ambos intervalos cuando se utilizaba el protocolo Sp/Sp, según se pudo demostrar mediante un análisis Chi cuadrado. (Tabla 7.39).

Con el protocolo Sp/Sp se encuentra un periodo de facilitación (ICF) entre ISI₁₆ e ISI₄₀ seguido de un periodo de inhibición (LICI) a partir de ISI₅₀.

Sólo se encontraron diferencias entre los porcentajes de amplitud y área para ISI₁₆ e ISI₂₀ al evaluar el grupo completo; estas diferencias no se mantuvieron al segmentar por sexos.

Los individuos de la quinta década presentaron un menor porcentaje de inhibición (tanto en amplitud como en área) que el resto de los individuos estudiados para ISI₁₀₀; esta diferencia sólo fue evidente en el caso de los hombres al hacer la segmentación por sexos.

Todos los individuos presentaron facilitación del PME test en los ISIs comprendidos entre 16 y 40ms. ISI₁₆ fue el que con mayor frecuencia presentó sujetos con facilitación. El 95% de los individuos estuvieron facilitados durante dos o más intervalos.

Todos los individuos presentaron inhibición del PME test en los intervalos comprendidos entre 50 y 500 ms. ISI₁₀₀ fue el intervalo con mayor frecuencia de inhibición. El 97,5% de los individuos presentaron inhibición en al menos dos intervalos.

En los ISIs de 16 y 20ms existe un mayor porcentaje de facilitación del PME test y una mayor frecuencia de individuos facilitados con el protocolo Sp/Sp que con el protocolo Sb/Sp.

ISIs largos con CMV. (Sp/Sp)

El protocolo de este estudio conlleva la contracción moderada del músculo PID previa al estímulo pareado en cada ISI.

En la tabla 7.40 se describen las variaciones en % de los valores de amplitud y área del PME test con respecto al condicionante para el grupo completo.

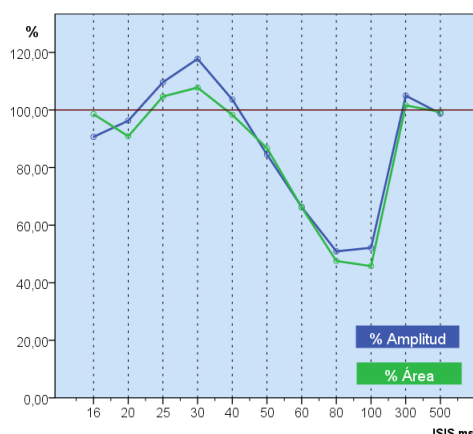


Figura 7.19. Porcentaje de variación de la amplitud y el área del PME en el protocolo de estimulación pareada con ISIs largos con CMV.

Se encontraron diferencias significativas entre los valores de amplitud y área para ISI₁₆ e

ISI₁₀₀. La representación gráfica de los datos se muestra en la figura 7.19.

Los valores medios de los porcentajes de amplitud y área segmentados por grupos etarios en cada uno de los ISIs estudiados se detallan en la tabla 7.41; la representación gráfica de los mismos se encuentra en las figuras 7.20 y 7.21.

El estudio mediante ANOVA de una vía no mostró diferencias significativa ni para el porcentaje de amplitud ni el de área entre los distintos grupos etarios.

La comparación de los valores medios de porcentaje de amplitud y área en función del sexo no mostro diferencias significativas entre hombres y mujeres para ninguno de los ISIs evaluados. Los valores se detallan en la tabla 7.42 y las curvas de variabilidad de los mismos se representan en las figuras 7.22 y 7.23.

En la tabla 7.43 se muestran los valores del porcentaje de variación de la amplitud y del área del PME test con respecto a los valores obtenidos con el estímulo condicionante en función del grupo de edad y del sexo del sujeto estudiado.

Tabla 40. Porcentaje de variación de la amplitud y el área del PME test en el protocolo de estimulación pareada con ISIs largos durante la CMV.

ISIs	n	% Variación Amplitud		% Variación Área	
		(media ± sd)	Rango	(media ± sd)	Rango
16ms *	40	90,65 ± 34,77	16,53 – 186,50	98,57 ± 39,18	23,03 – 211,21
20ms	40	96,26 ± 40,10	0 – 213,30	90,87 ± 43,44	0 – 247,12
25ms	40	109,64 ± 48,67	0 – 211,59	104,67 ± 75,60	0 – 501,17
30ms	40	117,73 ± 49	0 – 210,42	107,77 ± 83,68	0 – 562,59
40ms	40	103,64 ± 42,07	0 – 176,25	98,33 ± 42,82	0 – 202
50ms	40	84,54 ± 36,21	0 – 154,27	86,75 ± 39,50	0 – 207,43
60ms	40	66,29 ± 41,24	0 – 155,36	66,21 ± 46,11	0 – 203,82
80ms	40	50,90 ± 38,27	0 – 121,54	47,55 ± 38,32	0 – 114,22
100ms *	40	52,13 ± 40,20	0 – 119,95	45,78 ± 37,52	0 – 113,11
300ms	40	104,96 ± 15,01	83,70 – 153,33	101,61 ± 15,45	68,94 – 143,53
500ms	40	98,76 ± 17,12	76,63 – 186,36	99,32 ± 12,25	76,06 – 152,82

Tabla 7.41. Porcentaje de variación de la amplitud y el área del PME test en el protocolo de estimulación pareada con ISIs largos durante la CMV. Datos distribuidos por grupos etarios.

			% Variación Amplitud		% Variación Área	
ISIs	Grupo etario	n	(media \pm sd)	Rango	(media \pm sd)	Rango
16ms	20-29	10	66,57 \pm 37,99	16,53 – 151,24	78,40 \pm 31,46	23,03 \pm 132,12
	30-39	10	98,20 \pm 38,36	61,90 – 186,50	102,17 \pm 41,18	70,52 \pm 211,21
	40-49	10	102,69 \pm 26,55	63,41 – 137,61	106,31 \pm 37,93	67,92 \pm 195,18
	50-59	10	95,16 \pm 26,97	59,80 – 131,84	107,38 \pm 43,67	62,72 \pm 196,05
20ms	20-29	10	94,51 \pm 32,31	25,25 \pm 142,69	85,45 \pm 30,46	24,53 – 122,75
	30-39	10	93,60 \pm 33,40	46,16 \pm 157,94	96,36 \pm 38,92	66,55 – 191,52
	40-49	10	103,48 \pm 54,61	44,46 \pm 213,30	97,33 \pm 58,98	25,79 – 247,12
	50-59	10	93,47 \pm 41,82	0 – 164,10	84,34 \pm 45,76	0 – 181,17
25ms	20-29	10	124,79 \pm 26,74	87,88 \pm 174,23	104,87 \pm 16,47	71,62 – 130,51
	30-39	10	106,89 \pm 35,35	57,58 \pm 161,56	94,84 \pm 30,93	52,13 – 156,19
	40-49	10	106,87 \pm 76,30	4,97 \pm 211,59	96,42 \pm 65,03	2,76 – 226,20
	50-59	10	100,01 \pm 45,88	0 – 179,86	122,55 \pm 137,01	0 – 501,17
30ms	20-29	10	136,62 \pm 23,37	101,87 – 177,53	112,60 \pm 15,42	89,73 – 140,10
	30-39	10	106,72 \pm 37,82	27,04 – 158,33	89,38 \pm 29,76	38,41 – 134,24
	40-49	10	111,24 \pm 68,83	8,61 – 204,29	97,24 \pm 61,01	4,43 – 195,67
	50-59	10	115,36 \pm 55,35	0 – 210,42	131,88 \pm 155,98	0 – 562,59
40ms	20-29	10	117,51 \pm 18,99	89,90 – 156,15	114,18 \pm 17,74	97,79 – 145,72
	30-39	10	99,94 \pm 34,60	23,08 – 147,67	89,40 \pm 29,35	32,11 – 136,06
	40-49	10	99,56 \pm 60,09	0 – 176,25	91,22 \pm 53,58	0 – 147,36
	50-59	10	97,56 \pm 47,03	0 – 160,19	98,51 \pm 58,94	0 – 202
50ms	20-29	10	84,58 \pm 15,93	55,56 – 111,67	88,03 \pm 11,61	64,65 – 104,25
	30-39	10	78,75 \pm 35,32	11,33 – 128,70	76,05 \pm 31,06	6,10 – 122,99
	40-49	10	92,51 \pm 41,61	0 – 154,27	99,33 \pm 52,23	0 – 207,43
	50-59	10	82,33 \pm 48,32	0 – 137,55	83,58 \pm 51,16	0 – 175,39
60ms	20-29	10	56,74 \pm 28,82	16,33 – 100,97	56,67 \pm 29,37	10,10 – 90,71
	30-39	10	63,06 \pm 34,87	0 – 102,29	60,85 \pm 36,28	0 – 98,51
	40-49	10	74,56 \pm 43,82	0 – 155,36	76,70 \pm 54,81	0 – 203,82
	50-59	10	70,79 \pm 56,48	0 – 144,09	70,61 \pm 61,26	0 – 174,30
80ms	20-29	10	35,09 \pm 26,21	0 – 67,41	30,18 \pm 24,17	0 – 70,97
	30-39	10	54,07 \pm 40,36	0 – 97,59	53,03 \pm 44,24	0 – 112,47
	40-49	10	59,65 \pm 38,79	4,87 – 115,17	60,01 \pm 41,97	4,47 – 114,22
	50-59	10	54,78 \pm 46,21	0 – 121,54	46,96 \pm 38,98	0 – 102,38
100ms	20-29	10	43,34 \pm 37,35	0 – 100,92	41,76 \pm 39,03	0 – 97,67
	30-39	10	51,56 \pm 42,08	0 – 110,44	49,09 \pm 42,26	0 – 113,11
	40-49	10	53,87 \pm 35,06	0 – 113,21	44,25 \pm 32,75	0 – 109,63
	50-59	10	59,76 \pm 49,52	0 – 119,95	48,0 \pm 40,97	0 – 97,08

(Continuación tabla 7.41)

			% Variación Amplitud		% Variación Área	
ISIs	Grupo etario	n	(media ± sd)	Rango	(media ± sd)	Rango
300ms	20-29	10	106,49 ± 9,86	92,96 – 120,14	104,75 ± 10,83	88,55 – 125,03
	30-39	10	108,31 ± 14,35	90,74 – 136,80	107,97 ± 13,70	94,47 – 132,32
	40-49	10	98,84 ± 12,26	83,70 – 115,18	90,81 ± 15,20	68,94 – 113,51
	50-59	10	106,22 ± 21,55	89,05 – 153,33	102,88 ± 17,63	76,58 – 143,53
500ms	20-29	10	93,01 ± 9,98	76,63 – 102,39	97,58 ± 7,97	88,92 – 111,92
	30-39	10	97,88 ± 6,07	86,98 – 105,34	98,99 ± 12,86	76,06 – 116,95
	40-49	10	99,63 ± 10,37	86,54 – 116,35	98,52 ± 7,13	90,37 – 109,70
	50-59	10	104,52 ± 30,84	80,35 – 186,36	102,19 ± 18,90	85,85 – 152,82

Tabla 7.42. Porcentaje de variación de la amplitud y el área del PME test en el protocolo de estimulación pareada con ISIs largos durante la CMV. Datos distribuidos por sexos.

			% Variación Amplitud		% Variación Área	
ISIs	Sexo	n	(media ± sd)	Rango	(media ± sd)	Rango
16ms	H	20	80,53 ± 30,67	31,54 – 137,61	89,96 ± 32,84	43,35 – 196,05
	M	20	100,77 ± 36,41	16,53 – 186,50	108,18 ± 43,33	23,03 – 211,21
20ms	H	20	94,41 ± 34,46	25,25 – 167,68	92,27 ± 39,68	24,53 – 191,52
	M	20	98,12 ± 45,89	0 – 213,30	89,47 ± 47,89	0 – 247,12
25ms	H	20	109,54 ± 42,25	4,97 – 207,32	92,81 ± 28,10	2,76 – 130,51
	M	20	109,73 ± 55,48	0 – 211,59	116,52 ± 103,17	0 – 501,17
30ms	H	20	116,60 ± 39,73	8,61 – 179,88	96,20 ± 34,33	4,43 – 140,10
	M	20	118,86 ± 57,86	0 – 210,42	119,34 ± 113,64	0 – 562,59
40ms	H	20	94,79 ± 41,69	0 – 168,60	96,42 ± 44,16	0 – 182,22
	M	20	112,49 ± 41,60	13,98 – 176,25	100,24 ± 42,49	8,10 – 202
50ms	H	20	73,19 ± 38,11	0 – 125,39	70,04 ± 35,47	0 – 118,52
	M	20	95,89 ± 31,10	45,54 – 154,27	103,45 ± 36,84	50,50 – 207,43
60ms	H	20	55,18 ± 43,47	0 – 144,09	50 ± 40,75	0 – 152,09
	M	20	77,40 ± 36,61	0 – 155,36	82,41 ± 46,37	0 – 203,82
80ms	H	20	44,66 ± 42,03	0 – 121,54	37,13 ± 38,32	0 – 114,22
	M	20	57,14 ± 34,03	0 – 105,95	57,96 ± 36,30	0 – 112,47
100ms	H	20	45,74 ± 39,80	0 – 109,11	37,56 ± 35,22	0 – 97,08
	M	20	58,52 ± 40,58	0 – 119,95	53,99 ± 38,81	0 – 113,11
300ms	H	20	104,51 ± 13,04	85,51 – 136,80	102,62 ± 13,06	73,77 – 130,65
	M	20	105,41 ± 17,09	83,70 – 153,33	100,59 ± 17,80	68,94 – 143,53
500ms	H	20	95,61 ± 10,75	78,84 – 116,35	96,40 ± 9,57	76,06 – 113,75
	M	20	101,90 ± 21,57	76,63 – 183,36	102,25 ± 14,09	88,83 – 152,82

► 7.- Resultados

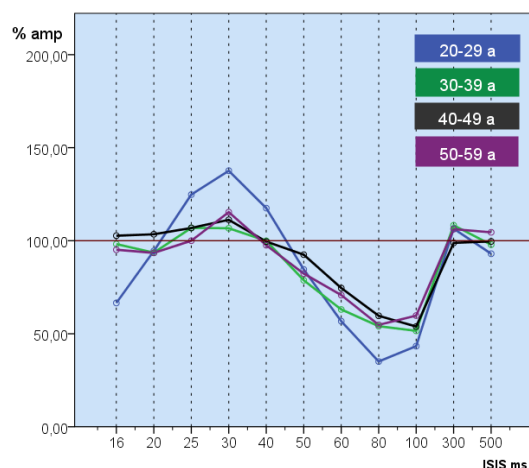


Figura 7.20. Porcentaje de variación de la amplitud del PME test en ISIs comprendidos entre 16 y 500 ms en los distintos grupos etarios.

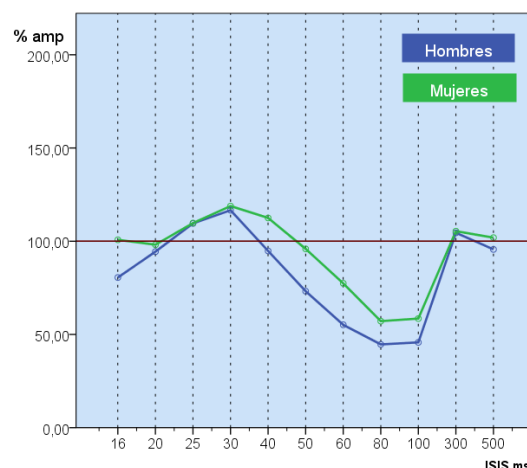


Figura 7.22. Porcentaje de variación de amplitud del PME test en ISIs comprendidos entre 16 y 500 ms en función del sexo.

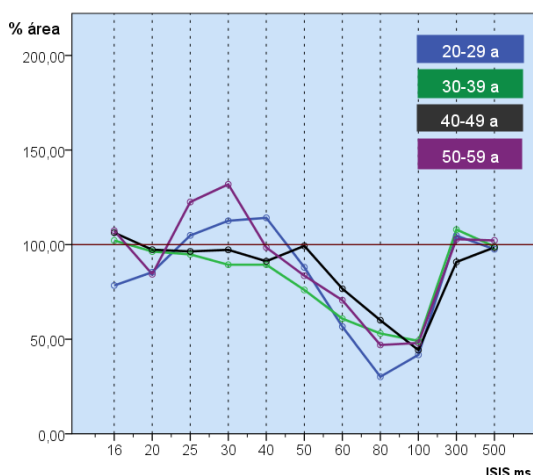


Figura 7.21. Porcentaje de variación del área del PME test en ISIs comprendidos entre 16 y 500 ms en los distintos grupos etarios.

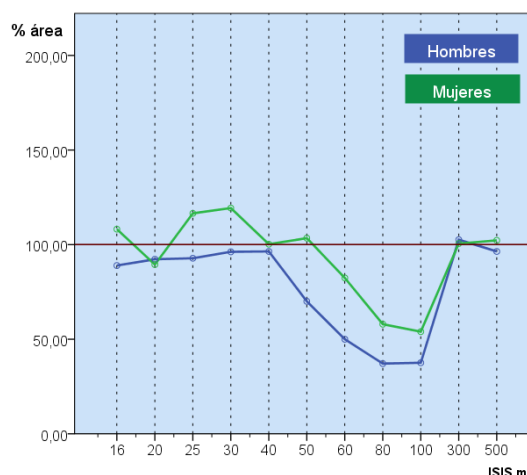


Figura 7.23. Porcentaje de variación del área del potencial test en ISIs comprendidos entre 16 y 500 ms en función del sexo.

El análisis mediante ANOVA de una vía de manera diferenciada para hombres y mujeres no mostro diferencias significativas entre los distintos grupos de edad para ninguno de los sexos ni en el porcentaje de amplitud ni en el de área.

Como se observa en la figura 7.19, con este protocolo de estudio existe un periodo inicial de facilitación de la respuesta test, que precede a uno de inhibición, la inflexión de la curva se produce entre los 40 y los 50 ms.

La fase de facilitación inicial estuvo ausente en 8 de los sujetos (20%) y sólo 4 individuos (10%) presentaron facilitación en todos los intervalos. La facilitación en 3 intervalos fue la que ocurrió con mayor frecuencia (9 casos 22,5%). Ver tabla 7.44.

El intervalo en el que se encontró facilitación con una mayor frecuencia fue el de 30 ms (26 sujetos, 65%) seguido del de 40 ms (19 sujetos, 47,5%) Tabla 7.45 y figura 7.24.

Tabla 7.43. Porcentaje de variación de la amplitud y el área del PME test en el protocolo de estimulación pareada con ISIs largos durante la CMV. Datos distribuidos por grupos etarios y sexo.

				% Variación Amplitud		% Variación Área	
ISIs	Grupo etario	Sexo	n	% Amplitud (media ± sd)	Rango	% Área (media ± sd)	Rango
16ms	20-29	H	5	50,41 ± 15,45	31,54 – 63,62	68,66 ± 16,85	43,35 – 89,89
		M	5	82,71 ± 48,54	16,53 – 151,24	88,14 ± 41,30	23,03 – 132,12
	30-39	H	5	86,92 ± 22,83	64,69 – 117,26	87,25 ± 17,74	70,52 – 106,61
		M	5	109,47 ± 49,73	61,90 – 186,50	117,09 ± 54,27	74,70 – 211,21
	40-49	H	5	104,67 ± 30,21	71,39 – 137,61	100,21 ± 26,21	69,48 – 136,35
		M	5	100,72 ± 25,76	63,41 – 135,92	112,41 ± 49,58	67,92 – 195,18
	50-59	H	5	80,13 ± 29,69	59,80 – 131,84	99,70 ± 54,91	62,72 – 196,05
		M	5	110,20 ± 13,80	91,07 – 123,64	115,05 ± 33,60	68,88 – 149,49
20ms	20-29	H	5	73,25 ± 30,35	25,25 – 103,24	77,77 ± 34,85	24,53 – 112,12
		M	5	115,78 ± 17,26	99,89 – 142,69	93,12 ± 26,94	64,26 – 122,75
	30-39	H	5	106,15 ± 36,95	67,25 – 157,94	108,08 ± 51,59	66,55 – 191,52
		M	5	81,05 ± 27,41	46,16 – 122,94	84,65 ± 20,09	69,22 – 117,17
	40-49	H	5	104,39 ± 45,10	58,38 – 167,68	88,58 ± 25,09	65,38 – 130,13
		M	5	102,57 ± 68,37	44,46 – 213,30	106,07 ± 83,70	25,79 – 247,12
	50-59	H	5	93,84 ± 21,53	76,76 – 129,98	94,66 ± 48,73	65,50 – 181,17
		M	5	93,10 ± 58,91	0 – 164,10	74,02 ± 45,51	0 – 119,35
25ms	20-29	H	5	117,91 ± 29,78	87,88 – 158,41	105,61 ± 22,14	71,62 – 130,51
		M	5	131,67 ± 24,58	112,21 – 174,23	104,13 ± 10,88	93,37 – 119,70
	30-39	H	5	116,78 ± 37,11	69,79 – 161,56	91,15 ± 25,30	57,40 – 114,27
		M	5	96,98 ± 34,50	57,58 – 146,97	98,52 ± 38,45	52,13 – 156,19
	40-49	H	5	98,43 ± 73,13	4,97 – 207,32	80,89 ± 44,73	2,76 – 115,59
		M	5	115,30 ± 87,03	14,32 – 211,59	111,96 ± 83,13	4,91 – 226,20
	50-59	H	5	105,04 ± 23,12	72,68 – 126,89	93,61 ± 28,10	78,86 – 112,81
		M	5	94,98 ± 64,33	0 – 179,86	151,49 ± 199,76	0 – 501,17
30ms	20-29	H	5	137,36 ± 25,47	101,87 – 169,50	113,62 ± 20,73	89,73 – 140,10
		M	5	137,88 ± 24,09	113,31 – 177,53	111,57 ± 10,12	98,99 – 122,42
	30-39	H	5	111,40 ± 33,76	73,31 – 158,33	90,61 ± 32,70	57,35 – 134,24
		M	5	102,02 ± 44,98	27,04 – 141,20	88,16 ± 30,32	38,41 – 113,34
	40-49	H	5	100,43 ± 61,10	8,61 – 179,88	81,56 ± 49,02	4,43 – 137,69
		M	5	122,05 ± 81,45	10,92 – 204,29	112,92 ± 73,19	6,02 – 195,67
	50-59	H	5	117,21 ± 32,83	63,51 – 148,17	99,02 ± 31,63	53,03 – 138,32
		M	5	113,50 ± 76,20	0 – 210,42	164,72 ± 225,93	0 – 562,59

(Continuación tabla 7.43)

				% Variación Amplitud		% Variación Área	
ISIs	Grupo etario	Sexo	n	(media ± sd)	Rango	(media ± sd)	Rango
40ms	20-29	H	5	120,53 ± 21,92	102,83 – 156,15	125,31 ± 19,39	98,48 – 145,72
		M	5	114,49 ± 17,56	89,90 – 132,14	103,04 ± 4,70	97,80 – 108,57
	30-39	H	5	96,82 ± 19,31	75,83 – 120	86,96 ± 17,98	62,44 – 110,72
		M	5	103,06 ± 47,92	23,08 – 147,67	91,83 ± 39,99	32,11 – 136,06
	40-49	H	5	90,31 ± 59,88	0 – 168,60	87,21 ± 53,54	0 – 139,41
		M	5	108,80 ± 65,76	13,98 – 176,25	95,24 ± 59,60	8,10 – 147,36
	50-59	H	5	71,51 ± 47,74	0 – 132,95	86,19 ± 65,61	0 – 182,22
		M	5	123,62 ± 31,65	84,18 – 160,19	110,83 ± 55,98	56,33 – 202,0
50ms	20-29	H	5	85,64 ± 11,16	76,03 – 103,88	87,99 ± 9,23	74,62 – 97,26
		M	5	83,52 ± 21,06	55,56 – 111,67	88,06 ± 14,77	64,65 – 104,25
	30-39	H	5	72,79 ± 39,08	11,33 – 119,79	65,65 ± 35,14	6,10 – 95,04
		M	5	84,72 ± 34,50	45,54 – 128,70	86,44 ± 25,80	50,50 – 122,99
	40-49	H	5	69,82 ± 40,41	0 – 105,22	68,12 ± 38,57	0 – 90,10
		M	5	115,20 ± 31,24	70,63 – 154,27	130,55 ± 47,06	91,84 – 207,43
	50-59	H	5	64,52 ± 57,55	0 – 125,39	58,41 ± 50,67	0 – 118,52
		M	5	100,13 ± 33,90	47,09 – 137,55	108,74 ± 41,68	68,80 – 175,39
60ms	20-29	H	5	48,89 ± 36,02	16,33 – 100,97	47,30 ± 34,04	10,10 – 78,29
		M	5	64,60 ± 20,43	31,60 – 87,44	66,04 ± 23,73	29,58 – 90,71
	30-39	H	5	44,35 ± 34,74	0 – 81,47	37,44 ± 32,81	0 – 77,37
		M	5	81,77 ± 25,57	45,54 – 102,29	84,25 ± 22,69	44,20 – 98,51
	40-49	H	5	60,19 ± 40,42	0 – 109,24	52,53 ± 31,10	0 – 78,38
		M	5	88,94 ± 46,59	30,32 – 155,36	100,86 ± 65,83	21,08 – 203,82
	50-59	H	5	67,27 ± 66,54	0 – 144,09	62,71 ± 65,34	0 – 152,09
		M	5	74,30 ± 52,14	0 – 133,72	78,50 ± 63,39	0 – 174,30
80ms	20-29	H	5	25,54 ± 29,21	0 – 57,92	18,28 ± 20,52	0 – 41,73
		M	5	44,64 ± 21,56	11 – 67,41	42,08 ± 23,22	9,64 – 70,97
	30-39	H	5	34,61 ± 38,86	0 – 91,14	30,50 ± 38,84	0 – 91,41
		M	5	73,53 ± 34,77	13,40 – 97,59	75,57 ± 40,30	9,62 – 112,47
	40-49	H	5	57,51 ± 44,33	6,84 – 115,17	48,24 ± 44,14	4,47 – 114,22
		M	5	61,80 ± 37,54	4,87 – 105,95	71,78 ± 40,84	4,73 – 109,07
	50-59	H	5	60,99 ± 54,23	0 – 121,54	51,51 ± 46,75	0 – 102,38
		M	5	48,57 ± 42,04	0 – 99,84	42,41 ± 34,38	0 – 82,44
100ms	20-29	H	5	29,25 ± 41,69	0 – 100,92	22,28 ± 35,18	0 – 83,85
		M	5	57,42 ± 30,08	6,76 – 84,62	61,23 ± 35,24	6,49 – 97,67
	30-39	H	5	41,02 ± 36,25	0 – 79,11	37,45 ± 35,48	0 – 80,72
		M	5	62,10 ± 48,92	0 – 110,44	60,73 ± 49,21	0 – 113,11
	40-49	H	5	42,24 ± 35,69	0 – 74,62	28,46 ± 24,65	0 – 53,98
		M	5	65,50 ± 33,97	21,19 – 113,21	60,05 ± 34,39	19,78 – 109,63
	50-59	H	5	70,45 ± 45,30	0 – 109,11	62,04 ± 40,53	0 – 97,08
		M	5	49,07 ± 56,39	0 – 119,95	33,96 ± 40,51	0 – 85,13

(Continuación tabla 7.43)

				% Variación Amplitud		% Variación Área	
ISIs	Grupo etario	Sexo	n	(media ± sd)	Rango	(media ± sd)	Rango
300ms	20-29	H	5	109,56 ± 11,30	92,96 – 120,14	107,27 ± 13,89	88,55 – 125,03
		M	5	103,42 ± 8,20	95,57 – 114,47	102,24 ± 7,42	96,89 – 114,78
	30-39	H	5	107,96 ± 19,61	90,74 – 136,80	107,23 ± 13,59	95,72 – 130,65
		M	5	108,66 ± 8,86	96,31 – 118,22	108,71 ± 15,38	94,47 – 132,32
	40-49	H	5	102,26 ± 11,56	85,51 – 115,18	94,81 ± 14,67	73,77 – 113,51
		M	5	95,41 ± 13,25	83,70 – 111,73	86,83 ± 16,27	68,94 – 103,33
	50-59	H	5	98,27 ± 7,76	90,63 – 106,76	101,18 ± 9,24	91,72 – 113,15
		M	5	114,17 ± 28,76	89,05 – 153,33	104,59 ± 24,63	76,58 – 143,53
500ms	20-29	H	5	91,64 ± 10,54	78,84 – 104,72	98,52 ± 9,88	88,92 – 111,92
		M	5	94,36 ± 10,41	76,63 – 102,39	96,64 ± 6,56	91,95 – 108,22
	30-39	H	5	99,25 ± 7,24	86,98 – 104,97	95,67 ± 14,33	76,06 – 113,75
		M	5	96,51 ± 5,06	92,60 – 105,34	102,30 ± 11,79	88,83 – 116,95
	40-49	H	5	101,08 ± 15,59	86,54 – 116,35	98,18 ± 7,12	90,45 – 109,66
		M	5	98,17 ± 8,83	91,60 – 113,60	98,87 ± 7,97	90,37 – 109,70
	50-59	H	5	90,47 ± 10,97	80,35 – 102,54	93,22 ± 7,65	85,85 – 105,12
		M	5	118,57 ± 39,08	89,51 – 186,36	111,17 ± 23,32	98,53 – 152,82

Tabla 7.44. Duración del periodo de facilitación. Número y porcentaje de individuos facilitados durante uno o más intervalos para ISIs de 16, 20, 25, 30 y 40ms.

Duración de la facilitación	
Nº intervalos	Número y % individuos
0 intervalos	8 (20%)
1 intervalo	8 (20%)
2 intervalos	7 (17,5%)
3 intervalos	9 (22,5%)
4 intervalos	4 (10%)
5 intervalos	4 (10%)

La fase de inhibición se observó en al menos un intervalo en el 95% (38 casos) de los individuos estudiados. Ninguno de los sujetos presentó la inhibición en los seis intervalos. Un 42,5% de los sujetos (17 casos) presentaron inhibición en cuatro intervalos, siendo esta la situación más frecuente, seguida de la inhibición en 3 intervalos que se observó en el 17,5% de los sujetos (7 casos). Ver tabla 7.45.

Tabla 7.45. Duración del periodo de inhibición. Número y porcentaje de individuos con inhibición durante uno o más intervalos para ISIs de 50, 60, 80, 100, 300 y 500ms.

Duración de la inhibición	
Nº intervalos	Número y % individuos
0 intervalos	2 (5%)
1 intervalo	4 (10%)
2 intervalos	5 (12,5%)
3 intervalos	7 (17,5%)
4 intervalos	17 (42,5%)
5 intervalos	5 (12,5%)

Los valores de ISI en los que mayor número de individuos presentaron inhibición de la respuesta test en este protocolo fueron los de 80ms (32 casos, 80%) 100ms (31 casos, 77,5%) y 60ms (29 casos, 72,5%). Ver tabla 7.46.

Tabla 7.46. Frecuencia absoluta y relativa de individuos en cada una de los estados de excitabilidad según ISIs.

ISIs	Facilitado	Inhibido	Sin Cambio
16	11 (27,5%)	20 (50%)	9 (22,5%)
20	11 (27,5%)	17 (42,5%)	12 (30%)
25	18 (45%)	13 (32,5%)	9 (22,5%)
30	26 (65%)	7 (17,5%)	7 (17,5%)
40	19 (47,5%)	12 (30%)	9 (22,5%)
50	9 (22,5%)	22 (55%)	9 (22,5%)
60	5 (12,5%)	29 (72,5%)	6 (15%)
80	2 (5%)	32 (80%)	6 (15%)
100	3 (7,5%)	31 (77,5%)	6 (15%)
300	13 (32,5%)	5 (12,5%)	22 (55%)
500	5 (12,5%)	9 (22,5%)	26 (65%)

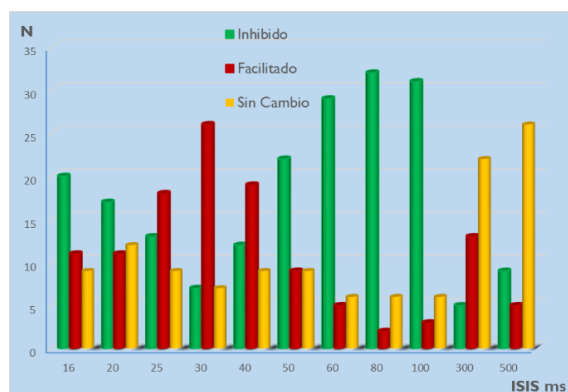


Figura 7.24. Frecuencia absoluta de individuos facilitados, inhibidos o sin cambios para cada uno de los ISIs estudiados.

En ISI₃₀₀ e ISI₅₀₀, se observó una clara tendencia a la recuperación de la respuesta test, de manera que en torno al 80% de los casos mostraban recuperación completa de la respuesta o una leve facilitación (Tabla 7.45).

Se encontraron diferencias significativas entre los porcentajes de amplitud y área para ISI 16 e ISI₁₀₀ cuando se realizó el análisis como grupo completo pero no tras su distribución por edad y sexo.

No se encontraron diferencias significativas ni en el porcentaje de amplitud ni el del área en función de la edad o el sexo para cada uno de los ISIs evaluados.

El periodo inicial de facilitación de la curva entre los ISIs de 16 y 40 ms es poco marcado y sólo estuvo presente en el 80% de los sujetos. El intervalo con mayor frecuencia de individuos facilitados fue el de 30ms (65%) y sólo un 60% de los sujetos facilitaron durante dos o más intervalos.

La fase de inhibición fue más intensa que la de facilitación (ISIs de 50 a 500ms) estuvo presente en el 95% de los sujetos. El intervalo con mayor frecuencia de inhibición fue el de 80 ms (80% de los sujetos) y un 85% de los individuos presentaron inhibición durante más de dos intervalos.

ISIs largos: Reposo vs CMV

La comparación mediante t de Student para muestras independientes entre las dos condiciones de exploración (reposo y CMV) de los porcentajes de amplitud y área en el grupo completo, demostró la existencia de diferencias significativas para los ISIs 16, 20, 25, 30, 80, 100, 300 y 500 siendo no significativas exclusivamente en el periodo de transición entre la fase de facilitación y la de inhibición (40, 50 y 60 ms).

La representación gráfica de estos valores para los porcentajes de variación de amplitud y de área se muestra en las figuras 7.25 y 7.26 respectivamente. Los valores numéricos de variación de porcentajes para cada ISI utilizados en la comparación ya fueron detallados previamente en las tablas 7.32 y 7.40.

Estas diferencias observadas en el grupo completo se mantuvieron tanto en el porcentaje de amplitud como en el de área al estudiar de manera independiente el grupo de hombres y el de mujeres como se muestra en la figura 7.27. Los valores numéricos de los porcentajes utilizados para realizar este estudio comparativo segmentado por género se detallaron en las tablas 7.34 y 7.42.

Los ISIs en los que se encontraron diferencias significativas entre las condiciones de reposo y contracción cuando los sujetos se segmentaron por grupos etarios se especifican en la tabla 7.47. El comportamiento del porcentaje de amplitud y de área fue superponible en todos los grupos de edad. Independientemente de la década del sujeto estudiado se observaron diferencias significativas para los principales ISIs de facilitación (16 y 20ms) y de inhibición (80 y 100ms).

Los valores utilizados para realizar la comparativa se detallaron en las tablas 7.33 y 7.41. Representación gráfica en la figura 7.28.

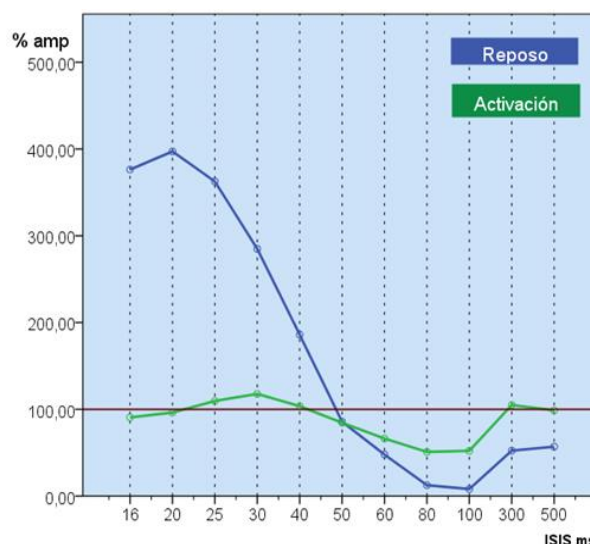


Figura 7.25. Variación del porcentaje de amplitud del PME test respecto al PME condicionante en reposo y con CMV. Existen diferencias significativas en todos los ISIs estudiados excepto en los intervalos de 40, 50 y 60 ms.

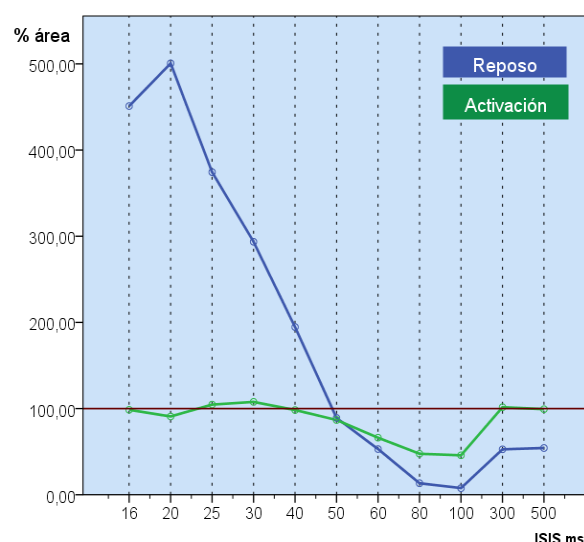


Figura 7.26. Variación del porcentaje de área del PME test respecto al PME condicionante en reposo y con CMV. Existen diferencias significativas en todos los ISIs excepto en los intervalos de 40, 50 y 60 ms.

► 7.- Resultados

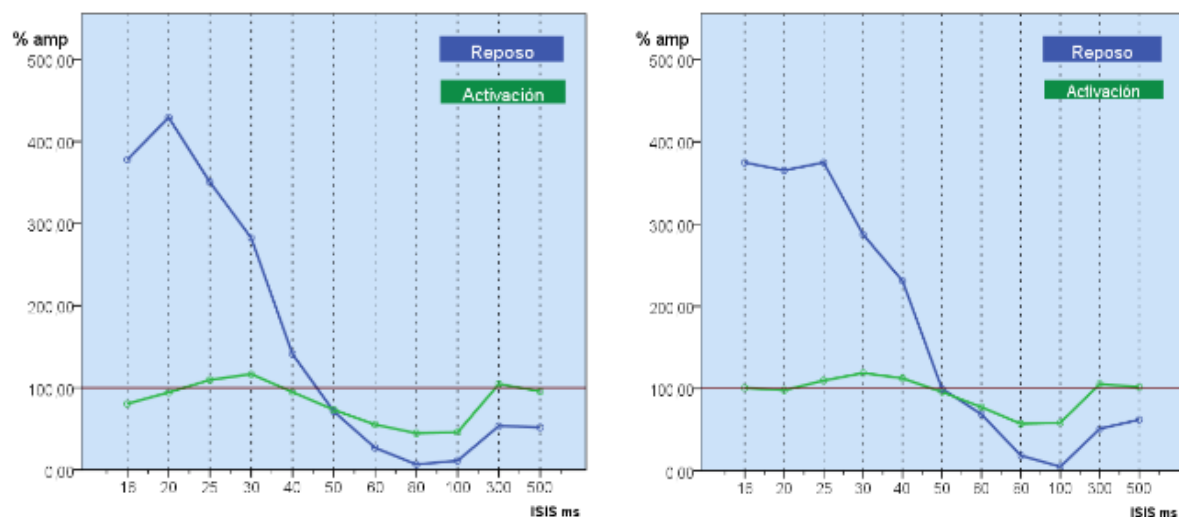


Figura 7.27. Variación del porcentaje de amplitud del PME test respecto al PME condicionante en condiciones de reposo y contracción para el grupo de hombres (izquierda) y el de mujeres (derecha) Existen diferencias significativas en todos los ISIs estudiados excepto en los intervalos de 40, 50 y 60 ms.

Tabla 7. 47. Diferencias estadísticamente significativas (*) en los porcentajes de amplitud y área entre las condiciones de reposo y contracción para cada uno de los diferentes ISIs estudiados. Distribuido por grupos etarios.

	20-29 a		30-39 a		40-49 a		50-59a	
ISIs	Amp	Área	Amp	Área	Amp	Área	Amp	Área
16	*	*	*	*	*	*	*	*
20	*	*	*	*	*	*	*	*
25	*	*						
30	*	*						
40								
50								
60			*	*				
80	*	*	*	*			*	*
100	*	*	*	*	*	*		
300			*	*	*	*	*	*
500	*	*			*	*	*	*

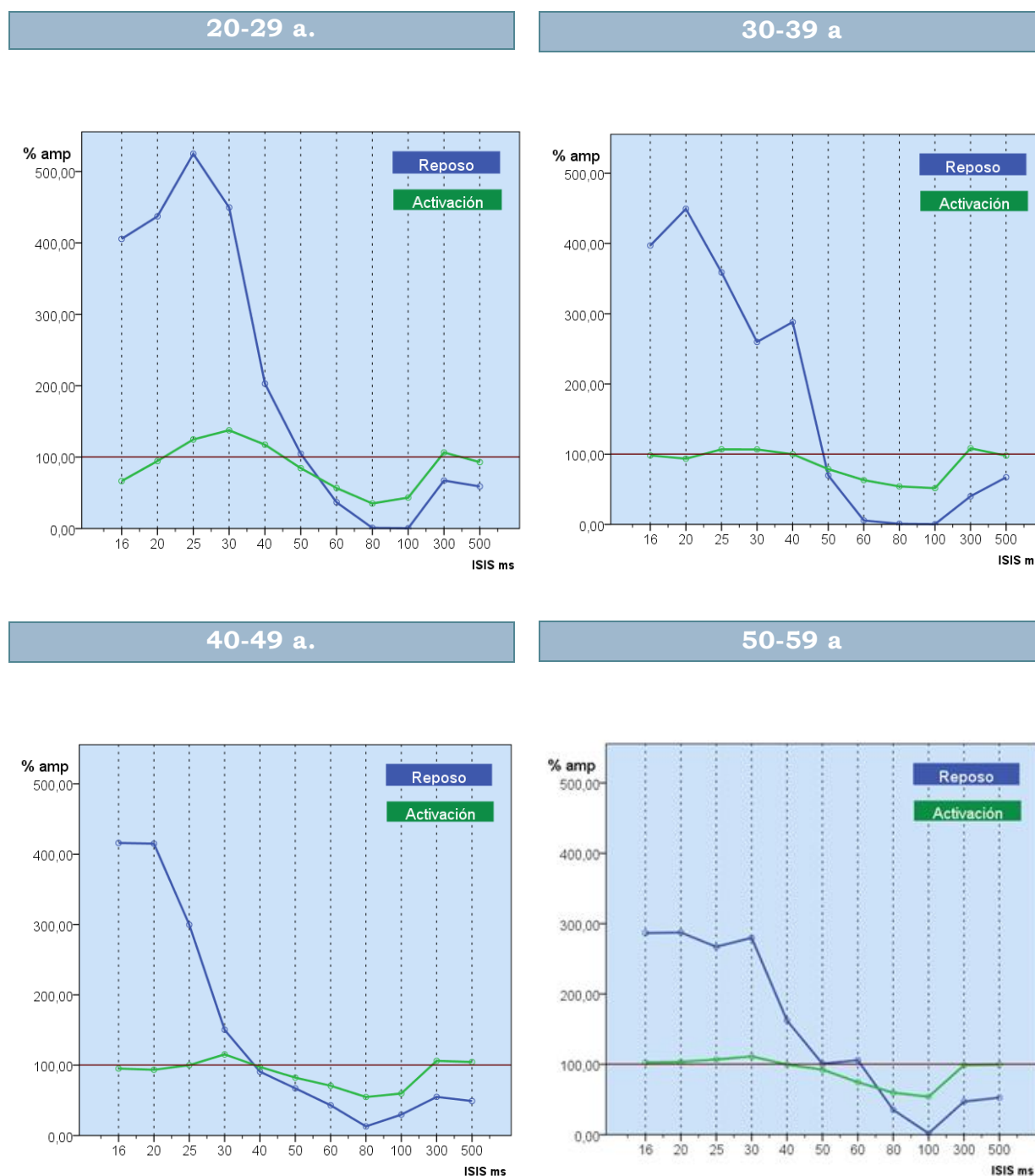


Figura 7.28. Variación del porcentaje de amplitud del PME test con respecto al PME condicionante en condiciones de reposo y contracción para los diferentes grupos etarios. Los ISIs en los que se observaron diferencias estadísticamente significativas han sido detallados en la tabla 7.47.

Cuando se comparó mediante un test Chi cuadrado la frecuencia de individuos con facilitación o inhibición para cada uno de los ISIs en condiciones de reposo o de CMV se

demonstró la existencia de diferencias significativas para los intervalos de 16, 20 y 25 ms en la fase de facilitación y de 80, 100, 300 y 500 ms en la de inhibición (Tabla 7.48).

Tabla 7.48. Frecuencia de sujetos en cada uno de los estados de excitabilidad en condiciones de reposo y CMV.

(*) ISIs con diferencias significativas entre ambas condiciones ($p < 0,05$).

Fac: Facilitado **Inh:** Inhibido **SC:** Sin cambios.

CMV: Contracción muscular voluntaria.

ISIs	Protocolo	Fac.	Inh.	S.C.
16 *	Reposo	39	0	1
	CMV	11	20	9
20 *	Reposo	36	1	3
	CMV	11	17	12
25 *	Reposo	31	7	2
	CMV	18	13	9
30	Reposo	24	12	4
	CMV	26	7	7
40	Reposo	23	15	2
	CMV	19	12	9
50	Reposo	13	25	2
	CMV	9	22	9
60	Reposo	7	32	1
	CMV	5	29	6
80 *	Reposo	2	38	0
	CMV	2	32	6
100*	Reposo	1	39	0
	CMV	3	31	6
300*	Reposo	4	33	3
	CMV	13	5	22
500*	Reposo	4	32	4
	CMV	5	9	26

El porcentaje medio de facilitación o inhibición fue significativamente mayor en la condición de reposo para todos los ISIs estudiados excepto en los que corresponden a la transición entre ambas fases (ISIs 40, 50 y 60).

Las diferencias fueron independientes del sexo de los individuos.

Cuando las diferencias se analizaron en función de la edad fueron significativas en todos los grupos etarios para ISI_{16} e ISI_{20} ms y no tuvieron significación en ningún grupo para ISIs de 40 y 50 ms.

Periodo Silente Central (PSC)

Como se ha explicado detalladamente en el apartado de material y métodos (ver págs. 65 y 66) la duración del PSC se midió sobre respuestas directas superpuestas (Fig. 7.29).

Los valores medios de duración del PSC en el grupo completo en función del grado de CMV (25, 50 y 100%) y de la intensidad del estímulo (50, 70 y 90) se detallan en la tabla 7.49.

La comparación mediante ANOVA y análisis post hoc de Bonferroni demuestra la existencia de diferencias estadísticamente significativas para la duración del PSC en relación a la intensidad del estímulo con independencia del grado de CMV ejercido (Tabla 7.49).

Cuando se comparan las duraciones del PSC a una intensidad determinada en los tres grupos de activación mediante ANOVA solo se observaron diferencias significativas entre los grupos de activación del 25% y el 100% para intensidades de estímulo del 90%. (Tabla 7.49).

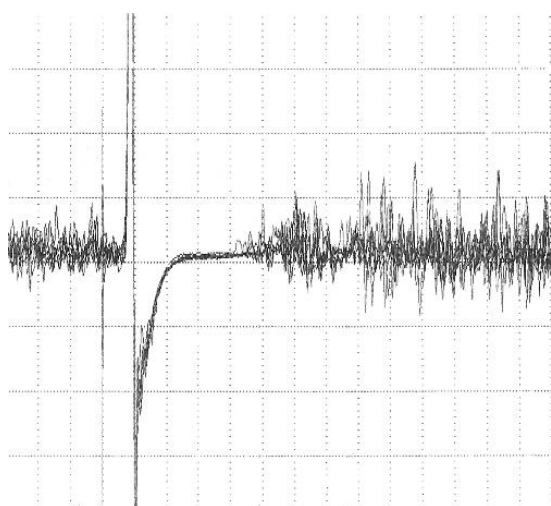


Figura 7.29. PSC. El EMT sobre la corteza motora contralateral al músculo diana en CMV produce un PME seguido de un periodo prolongado de ausencia de actividad muscular llamado PSC.

Las curvas de duración del PSC en milisegundos en relación a la intensidad de

estímulo para cada uno de los niveles de activación muscular se muestran en la figura 7.30.

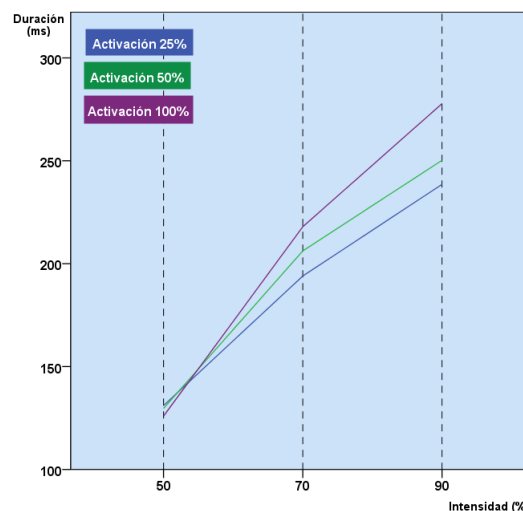


Figura 7.30. Duración del PSC según niveles de activación en relación a intensidad de estímulo.

La comparación del valor medio de duración del PSC entre el grupo de hombres y el de mujeres no mostró diferencias significativas para ninguno de los niveles de activación o intensidades de estímulo (Tabla 7.50).

Tabla 7.49. Duración media del PSC en ms en el grupo completo en relación al grado de CMV y la intensidad de estímulo.

(*) Diferencias significativas en relación a la intensidad de estímulo.

(&) Diferencias significativas en relación al grado de contracción.

CMV: Grado de contracción muscular voluntaria.

Int: Intensidad de estímulo.

CMV.	Int.	Media \pm sd	Rango
25%	50% *	131,05 \pm 55,94	38,70 – 283,80
	70% *	194,01 \pm 44,87	65,50 – 274,20
	90% *&	238,56 \pm 63,61	75,80 – 389
50%	50% *	129,71 \pm 53,63	42,30 – 256,20
	70% *	206,20 \pm 54,46	80 – 365,80
	90% *	250,26 \pm 70,40	92 – 405,60
100%	50% *	125,92 \pm 50,53	39,40 – 265,80
	70% *	217,96 \pm 67,47	87,90 – 391,00
	90% *&	277,79 \pm 78,39	100,40 – 443,80

Tabla 7.50. Duración media del PSC en ms en relación al grado de CMV y la intensidad de estímulo. Datos distribuidos por sexos.

		Hombres		Mujeres	
CMV.	Int.	Media \pm sd	Rango	Media \pm sd	Rango
25%	50%	142,86 \pm 55,81	76,2 – 283,8	119,24 \pm 54,91	38,70 – 242,20
	70%	203,17 \pm 36,63	138,70 – 274,20	184,86 \pm 51,13	65,50 – 258,40
	90%	250,97 \pm 66,88	137,5 – 379,60	226,16 \pm 59,25	75,80 – 389
50%	50%	135,24 \pm 49,52	72 \pm 256,20	124,18 \pm 58,21	42,30 – 256,00
	70%	211,82 \pm 43,56	129,90 – 306,60	200,59 \pm 64,21	80 – 365,80
	90%	258,15 \pm 68	150,30 – 405,60	242,38 \pm 73,62	92 – 397
100%	50%	129,97 \pm 51,46	66 – 265,80	121,88 \pm 50,57	39,40 – 251,20
	70%	221,45 \pm 52,79	158,80 – 351	214,47 \pm 80,82	87,90 – 391
	90%	277,87 \pm 67,84	175,90 \pm 404	277,72 \pm 89,52	100,40 – 443,80

Tabla 7.51. Duración media del PSC en ms en relación al grado de CMV y la intensidad de estímulo. Datos distribuidos por grupos etarios.

		20 – 29 a		30 – 39 a	
CMV	Int.	Media \pm sd	Rango	Media \pm sd	Rango
25%	50%	170,34 \pm 71,61	44,80 – 283,80	125,83 \pm 43,98	47,60 – 178,20
	70%	214,30 \pm 42,11	148 – 274,20	195,05 \pm 21,17	142 – 216,30
	90%	241,74 \pm 51,61	164,60 - 354	234,31 \pm 48,15	178,20 – 361,20
50%	50%	166,06 \pm 66,40	63,60 – 256,20	119,11 \pm 38,74	58 – 182,40
	70%	229,34 \pm 64,67	134,40 – 365,80	205,71 \pm 42,81	134,40 – 306,60
	90%	269,42 \pm 79,24	151,60 - 404	236,21 \pm 49,06	167,40 – 362,40
100%	50%	164,72 \pm 66,84	79 – 265,80	116,01 \pm 41,99	39,40 - 174
	70%	251,58 \pm 76,39	132 - 391	193,31 \pm 25,04	132 - 225
	90%	293,12 \pm 87,03	134,80 – 443,80	254,33 \pm 42,76	172,20 – 343,80
		40 – 49 a		50 – 59 a	
CMV	Int.	Media \pm sd	Rango	Media \pm sd	Rango
25%	50%	112,66 \pm 58,28	38,70 – 184,60	115,36 \pm 26,60	76,20 – 153
	70%	180,74 \pm 67,66	65,50 – 258,40	185,96 \pm 34,63	144,40 – 245
	90%	231,50 \pm 97,16	75,80 – 389,00	246,70 \pm 54,33	162,20 – 345,60
50%	50%	109,46 \pm 55,55	42,30 - 180	124,20 \pm 37,25	88,80 – 223,80
	70%	177,48 \pm 67,29	80 – 269	212,28 \pm 27,50	164 – 249
	90%	231,76 \pm 86,58	92 – 405,60	263,66 \pm 63,96	178 – 362,80
100%	50%	107,22 \pm 47,56	48,83 – 177	115,74 \pm 16,88	82,80 – 139,80
	70%	204,44 \pm 97,49	87,90 – 357	222,50 \pm 40,02	162,80 – 289,80
	90%	268,08 \pm 93,97	100,40 - 409	295,64 \pm 84,06	182 - 405

La edad no influyó en la duración del PSC a igualdad de condiciones de estimulación. Ver tabla 7.51.

Tabla 7.52. Frecuencia absoluta de presencia de actividad intermedia expresada en número de exploraciones.

(*) Significación estadística en relación al grado de CMV ($p < 0,05$).

Act. Int.: Actividad intermedia.

Act. Int.	CMV		
	25 %	50 %	100 %
No	69	87	101
Si	51 *	33	19
	Intensidad estímulo		
	50 %	70 %	90 %
No	91	89	77
Si	29	31	43

La frecuencia absoluta de presentación de actividad intermedia en el PSC, en relación al

nivel de CMV y a la intensidad de estímulo se detalla en la tabla 7.52.

La presencia de actividad intermedia fue significativamente mayor con el nivel de activación más bajo (25%) sin que se encontraran diferencias significativas entre los niveles de activación del 50 y el 100%.

La intensidad de estímulo no influyó sobre la presencia de actividad intermedia.

La duración del PSC se relacionó significativamente con la intensidad de estímulo.

El grado de CMV sólo influyó en la duración del PSC para intensidades de estímulo del 90 %.

La duración del PSC no se relacionó ni con la edad ni con el sexo.

La presencia de actividad intermedia fue más frecuente con grados menores de CMV.

PSC con doble estímulo

La duración del PSC obtenido con doble estímulo para cada uno de los ISIs evaluados en la estimulación pareada, se expresó como porcentaje de variación de la duración del PSC obtenido tras estímulo test con respecto al que obtenido con estímulo basal, según la fórmula descrita en el apartado de métodos (ver pág. 66).

En la tabla 7.53 se detallan los valores obtenidos para cada uno de los intervalos en el grupo completo.

Los valores diferenciados por sexos se detallan en la tabla 7.54. No se encontraron diferencias significativas entre hombre y mujeres para ninguno de los ISIs analizados.

En la tabla 7.55 se detallan los porcentajes de variación del PSC en función de

los distintos grupos etarios para cada uno de los ISIs estudiados. El análisis ANOVA no mostró diferencias significativas.

Tabla 7.53. Porcentaje de variación de la duración del PSC tras el estímulo test respecto al obtenido en condiciones basales. Grupo completo.

% de variación de la duración del PSC			
ISIs	n	% variación (media ± sd)	Rango
16ms	40	130,75 ± 34,90	56,23 – 208,81
20ms	40	139,45 ± 42,57	44,07 – 234,85
25ms	40	138,76 ± 41,10	32,52 – 234,04
30ms	40	138,26 ± 39,42	39,44 – 237,77
40ms	40	133,15 ± 42,47	19,15 – 258,33
50ms	40	123,36 ± 46,81	15,50 – 305,30
60ms	40	116,47 ± 53,43	0,91 – 327,27
80ms	37	95,43 ± 44,04	38,34 – 228,73
100ms	36	85,99 ± 43,55	23,42 – 181,76

Tabla 7.54. Porcentaje de variación de la duración del PSC con estímulo test respecto al obtenido en condiciones basales. Datos distribuidos por sexos.

	Hombres			Mujeres		
ISIs	n	% variación (media ± sd)	Rango	n	% variación (media ± sd)	Rango
16ms	20	127,68 ± 30,50	56,23 – 199,45	20	133,82 ± 39,37	77,19 – 208,81
20ms	20	133,05 ± 37,89	44,07 – 216,57	20	145,84 ± 46,88	75,13 – 234,85
25ms	20	131,86 ± 39,85	32,52 – 225,41	20	145,65 ± 42,18	72,04 – 234,04
30ms	20	131,62 ± 38,03	39,44 – 219,61	20	144,89 ± 40,62	59,69 – 237,77
40ms	20	124,45 ± 40,62	19,15 – 221,27	20	141,85 ± 43,50	72,04 – 258,33
50ms	20	113,07 ± 43,04	15,50 – 230,39	20	133,64 ± 49,21	69,90 – 305,30
60ms	20	103,76 ± 42,20	0,91 – 212,15	20	129,19 ± 61,14	66,13 – 327,27
80ms	18	82,68 ± 42,39	38,34 – 228,73	19	107,50 ± 43,19	45,65 – 187,50
100ms	18	72,67 ± 35,01	27,12 – 145,03	18	99,32 ± 47,99	23,42 – 181,76

Tabla 7.55. Porcentaje de variación de la duración del PSC con estímulo test respecto al obtenido en condiciones basales. Datos distribuidos por grupos de edad.

20 – 29 a.				30-39 a		
ISIs	n	(media ± sd)	Rango	n	(media ± sd)	Rango
16ms	10	115,95 ± 14,60	99,41 – 146,32	10	134,30 ± 39,65	92,70 – 208,81
20ms	10	133,08 ± 29,59	94,40 – 200	10	134,10 ± 43,46	77,05 – 208,81
25ms	10	138,08 ± 22,41	107,99 – 191,28	10	130,45 ± 39,47	74,37 – 189,44
30ms	10	138,08 ± 18,50	100,13 – 162,29	10	129,99 ± 40,27	77,62 – 191,83
40ms	10	133,26 ± 19,48	101,70 – 168,46	10	120,67 ± 36,30	73,17 – 182,27
50ms	10	110,77 ± 19,35	80,73 – 144,64	10	103,83 ± 31,77	48,22 – 155,38
60ms	10	94,06 ± 16,33	69,45 – 120	10	106,64 ± 40,37	47,35 – 180,50
80ms	10	76,83 ± 25,23	43,97 ± 120,72	10	94,16 ± 48,48	38,34 – 181,13
100ms	10	87,38 ± 46,12	27,12 – 161,47	10	92,38 ± 55,75	34,98 – 181,76
40-49 a				50-59 a		
16ms	10	125,44 ± 38,24	56,23 – 190,91	10	147,30 ± 37,91	98,63 – 204,26
20ms	10	133,96 ± 51,34	44,07 – 234,85	10	156,65 ± 44,87	105,68 – 228,72
25ms	10	131 ± 51,80	32,52 – 221,21	10	155,49 ± 46,05	106,85 – 234,04
30ms	10	132,05 ± 49,16	39,44 – 190,91	10	152,91 ± 44,65	106,50 – 237,77
40ms	10	136,31 ± 62,41	19,15 – 258,33	10	142,36 ± 44,09	85,45 – 221,27
50ms	10	141,14 ± 70,61	15,50 – 305,30	10	137,69 ± 44,11	83,92 – 230,39
60ms	10	138,71 ± 84,26	0,91 – 327,27	10	126,47 ± 45,28	66,13 – 212,15
80ms	8	103,18 ± 40,35	56,66 – 187,50	9	110,60 ± 56,47	51,61 – 228,73
100ms	7	76,93 ± 26,38	47,82 – 109,27	9	84,41 ± 41,94	23,42 – 145,03

La correlación bivariada entre el porcentaje de variación de la amplitud del PME con estímulo pareado con CMV respecto al porcentaje de variación del PSC mostró una correlación positiva significativa con un índice de correlación de Pearson de 0,63 (Fig. 7.31).

Se demuestra también la existencia de una correlación positiva estadísticamente significativa entre la amplitud del PME test y la duración del PSC test con doble estímulo. El índice de correlación de Pearson fue de 0,47 (Fig. 7.32).

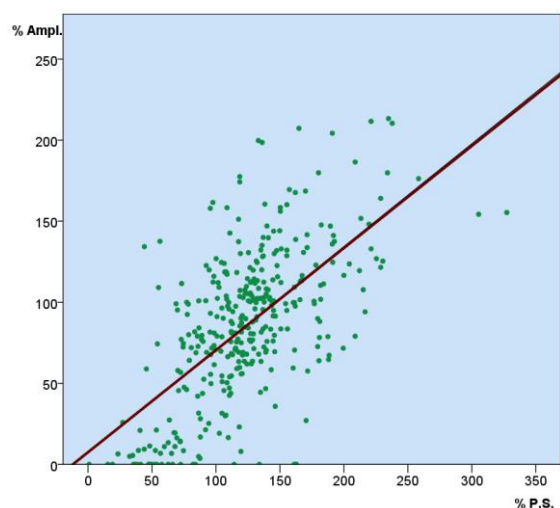


Figura 7.31. Nube de puntos. **Porcentaje** de variación en la duración del PSC tras estímulo test vs **porcentaje** de variación de la amplitud del PME con CMV.

La representación gráfica del porcentaje de variación de la amplitud del PME y del porcentaje de variación del PSC para cada uno de los ISIS se representa en la figura 7.33.

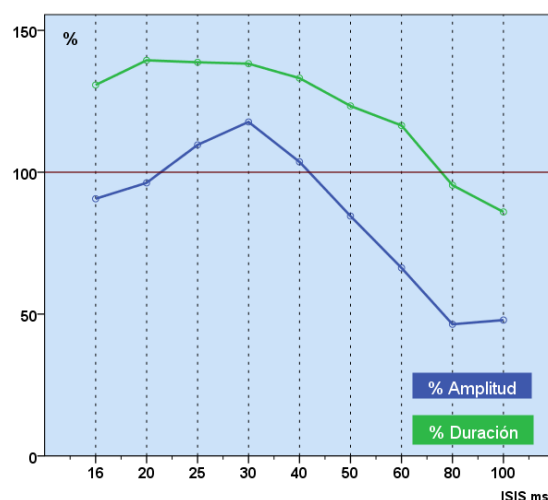


Figura 7.33. Representación gráfica del porcentaje de amplitud del PME y del porcentaje de variación de la duración del PSC, en relación a los ISIS.

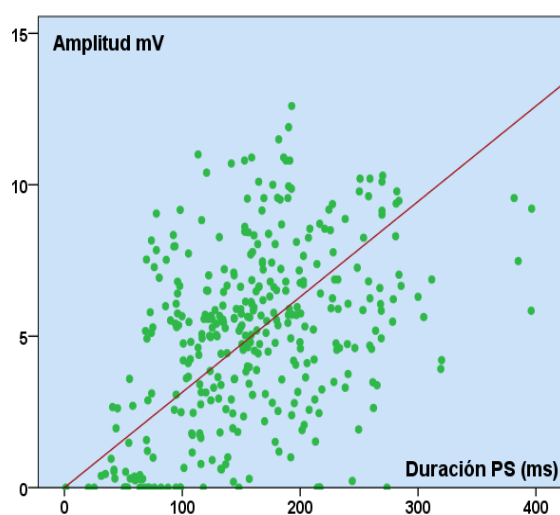


Figura 7.32. Nube de puntos. Duración del PSC vs amplitud del PME test.

No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de variación de la duración del PSC tras doble estímulo en relación a la edad o el sexo.

Existe una correlación positiva estadísticamente significativa entre el porcentaje de variación de la duración del PSC y el porcentaje de variación de la amplitud del PME test.

Existe una correlación positiva estadísticamente significativa entre la duración del PSC y la amplitud del PME test.

Grupo de edad avanzada

Como se describió en el apartado de métodos, en este grupo, se realizó una exploración reducida, en cuanto al número de ISIs estudiados debido a la avanzada edad de los integrantes, con el objeto de acortar la duración de la exploración.

El grupo lo formaron 10 individuos normales (5 hombres) con edades comprendidas entre los 66 y los 82 años. La edad media del grupo fue de $77,1 \pm 5,04$ años.

El valor medio del UMR obtenido a través del módulo BiStim fue de $57,6 \pm 9,93$ y los valores medios del PME basal a intensidad 120% UMR fueron:

Latencia: $23,23 \pm 1,59$ ms.

Amplitud: $1,06 \pm 0,8$ mV.

Área: $2,76 \pm 2,39$ mVms.

Los valores medios del porcentaje de variación de amplitud y de área del PME test con respecto al basal en el protocolo de ISIs cortos, (Sb/Sp) se detallan en la tabla 7.56.

Los ISIs estudiados con este protocolo fueron de 1, 2, 3, 5, 10, 12, 14 y 16 ms. La representación gráfica de las variaciones de ambos porcentajes se muestra en la figura 7.34 izquierda.

Los valores medios del porcentaje de variación de amplitud y área del PME test con respecto al condicionante en el protocolo de ISIs largos en reposo (Sb/Sp) se detallan en la tabla 7.57.

Los ISIs evaluados con este protocolo fueron de 20, 30, 80, 100 y 300 ms. La representación gráfica de las variaciones en los porcentajes de amplitud y área se muestra en la figura 7.34 derecha.

Tabla 7.56. Porcentaje de variación de la amplitud y área del PME test respecto al obtenido en condiciones basales. Protocolo de ISIs cortos.

		% Variación Amplitud		% Variación Área	
ISIs	n	(media \pm sd)	Rango	(media \pm sd)	Rango
1ms	10	$50,07 \pm 46,32$	7,55 – 144,27	$48,56 \pm 44,99$	5,64 – 148,99
2ms	10	$17,04 \pm 7,26$	6,87 – 29,56	$15,38 \pm 9,75$	3,62 – 33,04
3ms	10	$25,89 \pm 15,83$	6,57 – 54,62	$26,87 \pm 18,20$	5,94 – 58,65
5ms	10	$51,50 \pm 35,07$	13,24 – 112,87	$48,30 \pm 34,79$	9,08 – 106,04
10ms	10	$132,53 \pm 114,41$	30,88 – 421,37	$148,50 \pm 142,85$	39,37 – 502,68
12ms	10	$151,31 \pm 90,75$	83,02 – 318,75	$171,76 \pm 112,58$	82,24 – 385,23
14ms	10	$154,87 \pm 75,86$	57,35 – 283,97	$160,04 \pm 82,55$	62,71 – 326,54
16ms	10	$147,18 \pm 76,45$	57,35 – 313,95	$152,63 \pm 77,87$	65,28 – 325,34

Tabla 7.57. Porcentaje de variación de amplitud y área del PME test respecto al obtenido con el estímulo condicionante. Protocolo ISIs largos en reposo.

		% Variación Amplitud		% Variación Área	
ISIs	n	(media \pm sd)	Rango	(media \pm sd)	Rango
20ms	10	257,04 \pm 215,72	62,33 – 802,44	278,93 \pm 262,89	73,15- 991,30
30ms	10	159,06 \pm 304,23	0 – 993,94	226,89 \pm 380,16	0 – 1218,75
80ms	10	5,67 \pm 11,60	0 – 32,35	4,88 \pm 10,94	0 – 32,98
100ms	10	2,30 \pm 4,85	0 – 12,28	1,77 \pm 3,80	0 – 10,24
300ms	10	63,95 \pm 37,58	17,11 – 128,57	67,29 \pm 41,26	10,88 – 121,24

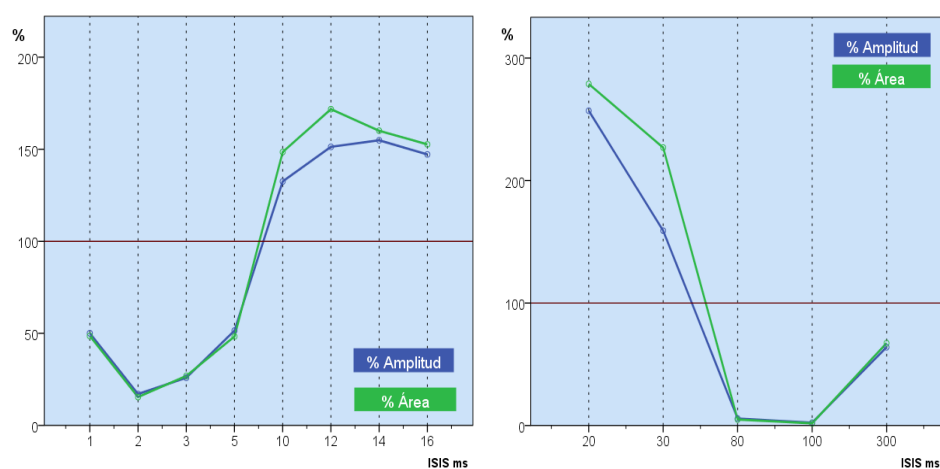


Figura 7.34. Porcentaje de variación de la amplitud y el área del PME tras estímulo test. **Izquierda:** Protocolo de ISIs cortos. (Sb/Sp). **Derecha:** Protocolo de ISIs largos (Sp/Sp).

8.- Discusión

8.- Discusión

Características del grupo

El grupo estudiado está formado por cuarenta individuos normales, 50% de cada sexo, distribuidos de manera homogénea en cuatro décadas entre los 20 y los 59 años. Como se detalla en las tablas 1 y 2 no se observaron diferencias significativas entre la media de edad de las mujeres y la de los hombres, excepto en el subgrupo de edades comprendidas entre 50 y 59 años en el que la media de edad de los hombres fue superior a la de las mujeres.

Los valores medios de talla para cada uno de los grupos de edad son muy similares a los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) para el año 2001 [6]. Al igual que en la población general, la talla de los hombres fue significativamente superior a la del grupo de mujeres. Cuando se comparó en cada una de las décadas, se observó que aunque la talla de los hombres era superior a la de las mujeres en todas ellas sólo alcanzaba la significación estadística en los individuos de la tercera década. Esta falta de significación podría explicarse por el tamaño muestral.

También se observa un aumento no significativo de la talla en relación inversa a la edad del individuo, acorde al aumento progresivo de la talla media española descrito igualmente en los datos del INE [6].

Excitabilidad motora

Como se ha comentado previamente, el estímulo magnético del cortex motor genera un frente de activación descendente por el haz corticoespinal. En un registro mediante electrodos insertados en el espacio epidural se pueden observar varios componentes; el más precoz, por estímulo directo de la neurona piramidal, denominado onda D y varios más

tardíos llamados ondas I producidos por activación de las interneuronas corticales (Fig.24). Se trata de una activación cortical preferentemente transináptica. Este “volley” descendente induce la liberación de glutamato a nivel postsináptico en la alfa-motoneurona del asta anterior de la médula y, la generación o no de un potencial de acción, dependerá de los fenómenos de sumación espacial y temporal subsiguientes. El potencial de acción generado por estos fenómenos de sumación alcanzará el músculo correspondiente originando una respuesta motora eléctricamente registrable, el PME.

La respuesta motora en músculo es, por lo tanto, un indicador indirecto de la activación de la corteza motora. Se usa comúnmente -casi en cualquier circunstancia- ya que es fácil de registrar y no requiere de procedimientos invasivos para su obtención, a diferencia del registro epidural que, aunque es un indicador directo de la activación de la corteza, necesita una técnica de registro altamente invasiva y sólo puede ser utilizada en situaciones muy determinadas que requieren procedimientos quirúrgicos sobre el paciente [95].

La amplitud del PME registrado en músculo depende de múltiples factores tanto externos como internos. Los más importantes se describen a continuación:

- a) Factores externos:
 - a. Intensidad de estímulo.
 - b. Tipo de bobina.
 - c. Orientación de la bobina.
- b) Factores internos
 - a. Corticales:
 - i. Interrelación entre redes corticales inhibitorias y excitatorias.
 - ii. Maduración de la corteza.
 - iii. Integridad de la corteza.
 - b. Medulares:
 - i. Características del “volley” descendente.

- ii. Excitabilidad de la motoneura espinal.
- c. Periféricos:
 - i. Integridad del sistema neuromuscular.
 - ii. Reposo o activación muscular.

Como acabamos de comentar, debido a su facilidad de obtención, el PME tras el estímulo magnético de la corteza motora es ampliamente utilizado para la valoración de la excitabilidad cortical. Sin embargo, debido a los múltiples factores que intervienen en su génesis es imprescindible diferenciar claramente los métodos que valoran la excitabilidad global del sistema motor de aquellos que miden exclusivamente la excitabilidad de la corteza motora [95].

Umbral Motor de Reposo (UMR)

Una primera aproximación a la valoración de la excitabilidad cortical motora es la que aporta el UMR. Se refiere a la mínima intensidad de estímulo necesaria para evocar un PME reproducible en el músculo diana en condiciones de reposo.

La determinación precisa del UMR es difícil debido a las fluctuaciones fisiológicas de la excitabilidad del sistema motor (Fig. 8.1) [48]. Los criterios utilizados para calcular el UMR en los primeros años de utilización de la EMT fueron distintos en función de los laboratorios; “al menos el 50% de respuestas en 16 estímulos” [96] “la intensidad mínima necesaria para conseguir el 100% de PMEs en 20 estímulos” [97] o “Un PME de al menos 100 μ V en un mínimo de 3 de 5 estímulos” [98,99].

Un primer intento en la unificación de criterios fue realizado por un comité de la IFCN (Federación Internacional de Neurofisiología Clínica) en 1994 [100] describiendo un método de cálculo de UMR que se conoce como

“**Método de frecuencia relativa o de Rossini-Rothwell**” En este método, el UMR sería la intensidad de estímulo (expresada en porcentaje de salida del estimulador) necesaria para obtener un PME “fiable” en aproximadamente el 50% de 10 a 20 estímulos consecutivos. Se recomienda comenzar a estimular a intensidades subumbral e ir aumentando progresivamente la intensidad de estímulo en pasos del 5% hasta alcanzar el UMR.

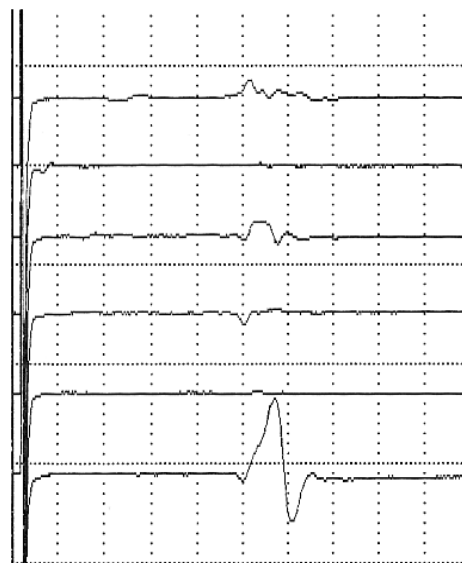


Figura 8.1. Determinación del UMR. Obsérvese la variabilidad de amplitud y morfología del PME umbral. Las respuestas aparecen en 4 de 6 intentos. Intensidad: 35%; Ganancia: 500 μ V; Barrido: 10ms/div.

Este sistema de obtención del UMR ha sido criticado por no contemplar la naturaleza probabilística del umbral; por ejemplo si uno estimula 10 veces a la intensidad exacta del UMR un cálculo probabilístico simple demuestra que sólo en el 25% de los ensayos se obtendrán únicamente el 50% de las respuestas [101,102] otro motivo de crítica ha sido el elevado número de estímulos necesario para determinar el UMR (en torno a 75) y el tiempo prolongado que se requiere para calcularlo.

No obstante, la principal crítica es la ausencia de definición en las guías de 1994 de un protocolo preciso para el cálculo del UMR, es decir, no se precisa una amplitud determinada del

PME umbral, no se especifica el número determinado de estímulos (se habla de 10-20) ni se describen alternativas para el ajuste del umbral cuando al subir un 5% se excede el valor del mismo [94,102].

El método de frecuencia relativa fue revisado por la IFCN en el año 1999. En esta ocasión se recomendaba comenzar a estimular a intensidad supraumbral y disminuir progresivamente la intensidad de estímulo en pasos de 2 al 5% hasta alcanzar el 50% de respuestas, se recomendaba también dejar al menos 3 segundos entre cada estímulo. Persistía la falta de definición de una amplitud fija para el PME umbral (entre 50 y 100 μ V) y del número concreto de estímulos (entre 10 y 20) [103].

En la actualidad, la mayor parte de los laboratorios utilizan versiones modificadas de este método requiriendo una amplitud mínima del PME de 50 μ V y el 50% de respuestas en cada serie de 6 a 10 estímulos [94]. En muchos protocolos el ajuste final del umbral se realiza con variaciones mínimas de la intensidad de estímulo en torno al 1-2% [104].

El **“Método de dos umbrales”** también conocido como método de Mills-Nithi consiste en determinar un umbral inferior que será la intensidad máxima con la que no se obtiene ningún PME en diez estímulos consecutivos (probabilidad 0) y un umbral superior correspondiente a la intensidad mínima en la que se obtiene un PME con cada uno de los 10 estímulos (probabilidad 1) La amplitud mínima exigida para considerar el PME como válido es de 20 μ V y, para disminuir el número de estímulos cuando se busca el umbral inferior, se disminuye la intensidad en cuanto se obtiene una respuesta haciendo lo contrario ante la falta de la misma en el cálculo del umbral superior. Según este método el UMR es la media aritmética de los umbrales inferior y superior y se estiman unos 40 estímulos para su cálculo [105].

El **“Método adaptativo”** a diferencia del previo, tiene en cuenta la naturaleza

probabilística del UMR y se basa en “la probabilidad de generar un PME a una intensidad de estímulo determinada” En este sistema, el umbral se estima de manera continua durante la sesión de estimulación. Para el cálculo del UMR se utiliza una función sigmoidea que se obtiene al representar la intensidad de estímulo frente a la probabilidad 50% de obtener un PME. Para realizarlo es preciso disponer de un ordenador junto a los equipos de estimulación en el que está instalado un software específico con un algoritmo que predice la siguiente intensidad de estímulo a partir de los PME previos.

Uno de los métodos adaptativos más eficientes está basado en una técnica probabilística descrita en el año 1967 por Taylor [106] conocida como PEST (*Parameter stimulation by sequential testing*) y en la regresión de máxima verosimilitud [101,107]. Uno de los algoritmos de software específicos más conocidos y utilizados basado en este método ha sido desarrollado por Awiszus y Borzkardt [108] (*TMS Motor Threshold Assessment Tool – MTAT v2.0*) y se puede descargar libremente de:

<http://clinicalresearcher.org/software.htm>

Con este método se podría determinar el umbral con precisión en menos de 20 estímulos. Se ha criticado por su dificultad de aplicación en el ámbito clínico ya que, en condiciones ideales, requiere la adaptación de un ordenador al equipo de registro y al de estimulación que controle las respuestas y regule la intensidad de los siguientes estímulos. No obstante, puede ser utilizado mediante la introducción manual de la existencia de respuesta o no en el software y la variación igualmente manual de la intensidad de estímulo. Como dato importante hay que tener en cuenta que la última versión desarrollada para pc exige ser ejecutada con compatibilidad para Windows 95.

En los últimos años se han desarrollado sistemas de ajuste matemático como el de “*Estimación Paramétrica Supervisada*” [102] que podrían mejorar la precisión en la determinación

del umbral utilizado conjuntamente a los métodos de frecuencia relativa o el de dos umbrales (Fig. 8.2).

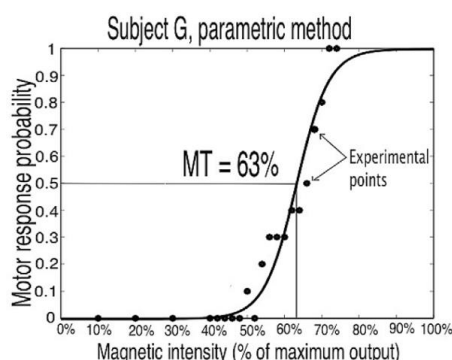


Figura 8.2. Estimación paramétrica supervisada. Los puntos representan la probabilidad de respuesta obtenida a una intensidad de estímulo determinada. La curva ajustada a estos puntos permitiría determinar con precisión el UMR. Tomado de [102].

Recientemente ha sido publicado un método adaptativo basado en funciones Bayesianas que asegura calcular el UMR en menos de 10 estímulos [109]. La validez de este método no ha sido aún demostrada y varios aspectos matemáticos del mismo han sido muy criticados [110].

Con los conocimientos actuales, aunque los resultados son similares con los 3 métodos [102] parece claro que el método más preciso para calcular el umbral es el adaptativo, pero el método de frecuencia relativa es más cómodo de utilizar y su precisión es suficiente en el ámbito clínico, motivos por los cuales continúa siendo el más utilizado.

En algunos artículos, especialmente dentro del ámbito psiquiátrico/psicológico se ha venido utilizando cada vez con más frecuencia el denominado “**umbral visual**”. Este umbral se define como la mínima intensidad de estímulo necesaria para producir una contracción muscular visible del músculo diana y fue descrito por Pridmore en 1998 [111]. Parece evidente que es un método mucho menos preciso que los descritos anteriormente en los que se requiere

registro del PME aunque en el artículo original se defiende que no existen diferencias entre ambos [111] e, incluso, en 5 de los 6 casos el umbral visual era inferior. Estos datos probablemente puedan ser explicados por la ausencia de control en su estudio, del grado de reposo del músculo y porque cualquier movimiento de la mano o del antebrazo tras el estímulo se contabilizaba como respuesta, sin considerar el posible error de posicionamiento de la bobina.

En un reciente trabajo de Westin, se demuestra que el valor del UMR con control visual es como media un 11,3% mayor que el UMR (frecuencia relativa) para PID con rango de 0 al 27,8% [112]; datos similares a los obtenidos en otras dos comparativas previas [113,114].

La mayor parte de autores que utilizan el UMR con control visual, lo hacen para determinar la intensidad de estímulo en tratamientos con EMT repetitiva. Tanto Westin en su artículo como Siebner en la editorial del mismo número de la revista [115], alertan del riesgo de producir “sobre-dosificación” de la EMT al utilizar el umbral visual ya que en algunos casos se podrían exceder los niveles de seguridad recomendados, que fueron calculados con registro del PME [91,92].

El método de cálculo de UMR aplicado en esta tesis es una modificación del método de frecuencia relativa, utilizado con asiduidad en múltiples laboratorios de EMT. Se comienza a estimular a una frecuencia inferior a 0,3 Hz con intensidades subumbral, aumentando progresivamente la intensidad en pasos del 5% hasta obtener PMEs. Una vez alcanzado o superado el UMR se disminuye el 1-2% la intensidad hasta determinar el valor del umbral con la mayor precisión posible. Consideramos válida cualquier respuesta claramente identificable, independientemente de su amplitud. El número de respuestas requeridas fueron 3 en 6 estímulos.

El UMR es uno de los parámetros más importantes en los estudios con EMT ya que nos permite estandarizar intensidades de estímulo

entre distintos individuos, determinar la intensidad subumbral y supraumbral en la estimulación pareada o determinar las intensidades de tratamiento en EMTr [114].

Aunque el uso del UMR está muy extendido, su utilidad como medio de valoración del sistema motor está cuestionada porque la ausencia de PME no implica que el estímulo no haya sido capaz de generar un “volley” excitatorio descendente [116].

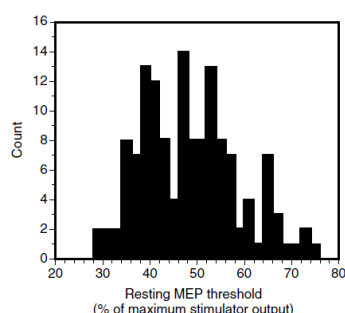


Figura 8.3. Histograma de la distribución del UMR en 151 individuos sanos. Tomado de [116].

El UMR es un parámetro relativamente estable a lo largo del tiempo en un mismo individuo pero su rango de normalidad interindividual es muy amplio oscilando entre algo menos del 30% y el 100% de la intensidad de salida del estimulador con una distribución de frecuencias del UMR que se ajusta a la normal (Fig. 8.3) [117].

Factores que influyen en el UMR

Existen múltiples factores ajenos a la excitabilidad del sistema motor que pueden influir en el valor del UMR. Entre ellos destacan:

Equipo utilizado. Se ha demostrado que el valor del UMR es 1.3 veces mayor en el Magstim 200 que en el Magpro utilizando bobina focal con orientación postero-anterior [118]; los diferentes tamaños de las bobinas podrían también contribuir a estas diferencias.

Distancia de la bobina al “punto caliente” (PC) dentro del área motora. El PC para un músculo dado se define como aquella

zona restringida en la cual somos capaces de evocar el PME de latencia más corta con la menor intensidad de estímulo. Desde el punto de vista teórico, la distancia al PC debería ser un factor crítico ya que el campo magnético decae exponencialmente en función del cuadrado de la distancia a la bobina [119].

Este hecho ha sido demostrado en 17 sujetos sanos adultos en los que se midió la distancia entre la bobina y el área motora determinada por resonancia [120] hallazgos similares habían sido observados previamente en 29 pacientes sometidos a tratamiento con EMTr para la depresión [121].

En un reciente trabajo de Stokes se demuestra mediante la interposición de separadores de acrílico entre la bobina y el cuero cabelludo que existe una relación lineal entre el UMR y la distancia de la bobina al PC, de manera que cada aumento de 1mm de la distancia se traduce en un aumento del 2,8% en el UMR con independencia del hemisferio estimulado [122].

Edad. Es conocido que en edades avanzadas existe una disminución del rendimiento del sistema motor [123,124]. La influencia de la edad sobre el UMR no parece tan clara y aunque se han encontrado valores aumentados en grupos de edad avanzada [125,126] sólo en uno de los artículos revisados se ha podido demostrar significación estadística [127].

Dominancia hemisférica. Aunque no suficientemente aclarado aún, se ha sugerido que el UMR del hemisferio dominante sería menor que el del hemisferio contralateral cuando se utiliza una bobina circular centrada en vertex.

En nuestra serie el UMR medio fue de $56,2 \pm 10,03$, claramente superior al valor medio encontrado por Wassermann en su estudio con bobina circular centrada en vertex que se situaba en $48,8 \pm 0,09$ [116]. Esta diferencia, próxima al 18% es explicable por la utilización en nuestro caso del módulo BiStim durante la determinación del UMR. Según especificaciones del fabricante, el módulo produce pérdidas de la intensidad de

estímulo que se sitúan en torno al 20%. El valor mínimo de umbral fue del 30%, discretamente superior al valor mínimo de la serie de Wassermann, y en ninguno de nuestros casos el UMR superó el valor del 80%.

Los valores de UMR descritos en la literatura varían de manera importante entre distintos laboratorios, aun con las mismas características de estímulo. Este hecho, es especialmente llamativo con el uso de bobinas focales cuyos valores medios oscilan entre $39,3 \pm 5,1$ % [118] y $68,7 \pm 8,1$ % [102].

Desde el punto de vista fisiológico, el uso de una bobina circular o una focal es muy diferente. Mientras que la bobina circular produce un estímulo de un área extensa de la corteza que incluye con seguridad el PC, el uso de una bobina focal puede no incluirlo y, por lo tanto exige, localizar adecuadamente el PC y determinar varios umbrales hasta tener certeza de la localización del mismo. Una mala localización del PC conllevaría un aumento de la distancia y, como consecuencia, la determinación de UMRs erróneamente elevados.

Otro factor a tener en cuenta con el uso de bobinas focales es la variabilidad anatómica de la corteza MI, que presenta muy variados grados de inclinación en función del individuo e, incluso, entre hemisferios de un mismo cerebro. Este factor anatómico hace que no podamos conocer realmente cual debería ser la angulación correcta de la bobina sobre la cisura central para provocar las mejores respuestas, salvo que el estímulo se realice con un sistema de neuronavegación. Por lo tanto se aplicarían estímulos menos efectivos que requerirían de una mayor intensidad para una misma amplitud del PME.

El UMR medio de la serie evaluada fue significativamente menor en el hemisferio izquierdo que en el derecho. Esta diferencia sólo fue significativa cuando se consideró el grupo completo, perdiendo la significación al segmentar por edades o sexos.

El menor UMR en hemisferio izquierdo se ha relacionado con la dominancia manual de los individuos. En nuestra serie, en la que todos los sujetos fueron diestros, sólo en el 40% de los casos el UMR fue inferior en hemisferio izquierdo, en el 45% de los casos no se encontraron diferencias interhemisféricas y en el resto, el menor UMR lo presentó el hemisferio no dominante.

El primer estudio en el que se compararon las diferencias interhemisféricas del UMR fue realizado por Macdonell en 1991 utilizando una bobina circular y un Magstim 200 en un grupo de 19 voluntarios diestros. Se encontró un UMR significativamente menor en hemisferio izquierdo para abductor dígití minimi pero no para biceps brachii. En 3 de los 19 casos el UMR fue superior en hemisferio izquierdo y en 2 igual. De manera algo inexplicable, describen que la diferencia interhemisférica del UMR era mayor en aquellas personas diestras con menor tendencia a utilizar la mano derecha en las tareas de su vida diaria [128].

En el año 1994, Triggs y col. evaluaron un grupo de 60 voluntarios sanos, 30 de ellos diestros. La lateralidad se determinó según la puntuación obtenida en el “*Edinburgh handednes inventory*” [129]. Se demostró un menor UMR en hemisferio izquierdo para el grupo de diestros y lo contrario en el caso de los zurdos. El menor UMR se asociaba con mayor consistencia a la preferencia manual para la escritura. En este estudio las diferencias de UMR interhemisféricas se encontraron no sólo para la musculatura distal de la mano (abductor pollicis brevis) sino también para bíceps brachii [130].

Posteriormente, en el año 1999, este mismo grupo demostró que la asimetría del valor del UMR no existía cuando se utilizaba una bobina focal, pero sí pudieron demostrar un aumento de los mapas motores corticales en el hemisferio dominante [131].

Artículos más recientes no han encontrado diferencias de UMR entre ambos

hemisferios [132], o sólo leves asimetrías con menor UMR en el hemisferio dominante [133] utilizando bobinas focales.

Entre los posibles factores que podrían explicar el menor UMR en el hemisferio dominante destacan:

- a) Factores metodológicos: Las diferencias en el grosor del cráneo [134] o la diferente configuración anatómica del giro precentral entre ambos hemisferios podrían justificar las asimetrías [135].
- b) Asimetría de la vía corticoespinal lateral: Se han demostrado asimetrías en el grosor de las pirámides bulbares (mayor izquierda) en el 87% de los neonatos [136].

Estos datos se confirman en estudios postmortem que han demostrado que la vía corticoespinal es más gruesa en el lado derecho entre el 56 al 75% de los sujetos normales, lo que sugiere que a bajas intensidades de estímulo se generarían más potenciales postsinápticos excitatorios (EPSP) para la musculatura derecha que para la izquierda facilitando su contracción [134,137].

No obstante, esta diferencia de grosor de la vía corticoespinal no parece corresponderse con la dominancia hemisférica [137,138] e incluso sujetos zurdos pueden tener mayor grosor de la vía corticoespinal derecha [138], lo que sugiere que la lateralización manual tenga más que ver con la eficacia sináptica que con el número de fibras.

- c) Diferencias en la representación cortical: Es conocida la mayor representación cortical motora en el hemisferio dominante para un mismo músculo, lo que facilitaría la activación de la vía

piramidal con menores intensidades de estímulo [81,131].

Además del aumento de las áreas de representación se ha demostrado una mayor dispersión en la representación cortical de movimientos elementales lo que supone un aumento de las conexiones horizontales que al menos teóricamente, favorecería los fenómenos de sumación espacial tras el estímulo magnético con la consecuente disminución del UMR [139].

- d) Entrenamiento: El uso mantenido y el entrenamiento de un movimiento pueden modificar la representación y organización fisiológica de la corteza cerebral, disminuyendo su umbral de activación [140-142].

El envejecimiento conlleva una disminución de la fuerza, la masa muscular y la habilidad motora [143,144] Este hecho ya es citado por Shakespeare en el acto 2 de su obra “Como gustéis” publicada en 1599 donde habla de las siete edades del hombre:

*“...La sexta edad nos trae
al viejo enjuto en zapatillas
lentes en la nariz, bolsa al costado;
con calzas juveniles bien conservadas
anchas como el mundo
para tan huesudas piernas...”*

Los mecanismos fisiológicos subyacentes a esta disminución de la habilidad motora, son todavía poco conocidos, pero trabajos recientes de neuroimagen funcional y estructural sugieren diferentes patrones de activación cortical en la realización de movimientos unimanuales en jóvenes y en sujetos de edad avanzada [145-148]. La principal diferencia sería que los sujetos jóvenes inhiben el cortex ipsilateral durante la realización del movimiento mientras que esta inhibición es significativamente menor en sujetos de edad avanzada [149,150].

La reducción de la sincronización de las ondas I en los “volleys” descendentes, la pérdida de neuronas piramidales en la corteza motora y de motoneuronas alfa en el asta anterior de la médula durante el proceso normal de envejecimiento han sido también consideradas como causa de una posible hipoexcitabilidad en los sujetos de mayor edad [151].

Lo que sí parece demostrado es que los sujetos de mayor edad deben realizar una activación más compleja del sistema motor para la ejecución de una misma tarea [152].

Rossini y col. en el año 1992 [153] describieron un aumento significativo del UMR con el envejecimiento en un grupo de 40 individuos sanos con edades comprendidas entre 51 y 86 años al compararlos con un grupo de 25 sujetos jóvenes con edades entre 16 y 25 años. El estudio se realizó con un estimulador bifásico y bobina circular con registro en eminencia tenar.

Estos hallazgos no han sido confirmados posteriormente y la mayoría de los estudios publicados no encuentran diferencias estadísticamente significativas para el UMR en relación al envejecimiento [117,125,127,154-157] o, a lo sumo, una discreta tendencia a su aumento con la edad, sin alcanzar niveles de significación estadística [126,158].

En nuestro grupo, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas del UMR en relación a la edad, tanto globalmente como tras su segmentación por sexos.

El UMR medio del grupo de individuos de edad avanzada (no incluido en análisis estadístico) fue de $57,6 \pm 9,93$ %; sólo un 1,4 % superior al grupo de individuos con edades comprendidas entre 20 y 59 años, lo que sugiere que, aun con edades muy avanzadas, el UMR en individuos normales, no se ve afectado por el envejecimiento.

Como se ha comentado previamente, una de las principales causas que explican la

variabilidad del UMR en individuos normales es la distancia entre la bobina de estimulación y el PC de la corteza motora. En el caso de sujetos de edad avanzada es habitual la presencia de un cierto grado de atrofia cortical, que alejaría la superficie del cortex de la bobina de estímulo, lo que produciría, al menos en el plano teórico un aumento del UMR.

En un reciente trabajo de List y col, se describe que el principal factor predictor del UMR es el grosor de la corteza motora, de modo que el adelgazamiento de la misma produce una disminución del UMR compensando el aumento del mismo secundario al incremento de la distancia bobina-cortex. La relación encontrada por estos autores es tan precisa, que proponen que la disminución del UMR en sujetos de edad avanzada pueda ser utilizada para identificar sujetos con riesgo de desarrollar atrofia cortical y deterioro cognitivo secundario a la misma [147].

En cuanto a la relación del UMR con respecto al género, la mayoría de los autores [105,116,117,130,159-161] coinciden en que no existen diferencias significativas entre hombres y mujeres, en clara concordancia con los datos obtenidos en nuestro grupo. En el caso de las mujeres se ha demostrado la ausencia de variación del UMR en distintas fases del ciclo menstrual [117] lo que asegura un valor estable del mismo independientemente del momento en que es valorado.

En nuestro grupo, el valor UMR medio en las mujeres fue discretamente superior al obtenido en los hombres con independencia del hemisferio estimulado (Tabla 7.5). Esta tendencia, aunque no significativa, se mantuvo en todos los grupos de edad, y debería ser confirmada en estudios posteriores con mayor número de individuos estudiados.

Los valores de latencia, amplitud y área del PME umbral, aunque han sido analizados, parecen de escasa validez, dadas las características del potencial umbral, en el que

sólo una pequeña cantidad de fibras del haz corticoespinal son estimuladas en un porcentaje variable de estímulos. Por lo tanto, las diferencias en latencia y amplitud observadas entre los distintos grupos no deben ser consideradas como parámetros de utilidad clínica.

PME basal

Cuando se realiza un estímulo sobre un nervio periférico la amplitud y el área del PAMC obtenido depende del número de axones estimulados, o dicho de otro modo, los valores de amplitud y área son directamente proporcionales al número de motoneuronas activadas [162].

En el caso del EMT, no existe una relación tan directa entre la amplitud y el área del PME y el número de neuronas corticoespinales activadas. En sujetos normales, la amplitud del PME aumenta en relación a la intensidad de estímulo, describiendo una curva de forma sigmoidea con una primera parte aplanada, sin respuesta, hasta alcanzar el UMR, a la que sigue un ascenso rápido, con una relación prácticamente lineal entre intensidad y amplitud y posteriormente una meseta, en la que existe una discreta variabilidad en la amplitud del PME no relacionada con el aumento de la intensidad (Figs. 8.4 y 8.5).

La amplitud máxima del PME nunca alcanza la amplitud del PAMC obtenido en ese mismo músculo, con estímulo en nervio, con valores que oscilan entre el 15% y el 88% del PAMC para los músculos de la mano [163,164] lo que nos indica la existencia de factores distintos a la intensidad de estímulo en la configuración de la respuesta.

La pendiente de la fase 2 de la curva es muy variable entre individuos normales y entre distintos músculos de un mismo individuo; de manera que para una misma intensidad de estímulo referida a UMR, la amplitud del PME o su proporción respecto al PME máximo o al

PAMC presenta un rango de variabilidad tan importante que es difícil comparar los resultados obtenidos por los distintos autores.

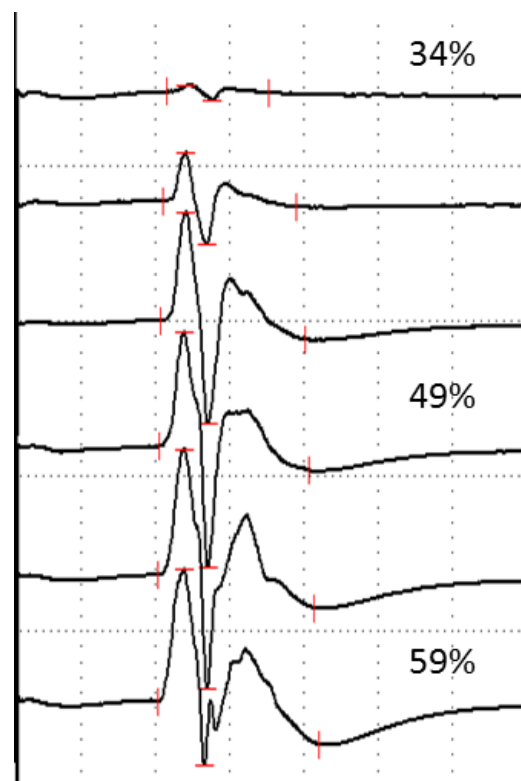


Figura.8.4. PME obtenidos con intensidades de estimulación crecientes. A partir de los datos de amplitud/área de los PME obtenidos se elaboran las curvas de estímulo respuesta como la mostrada en la figura 8.5.

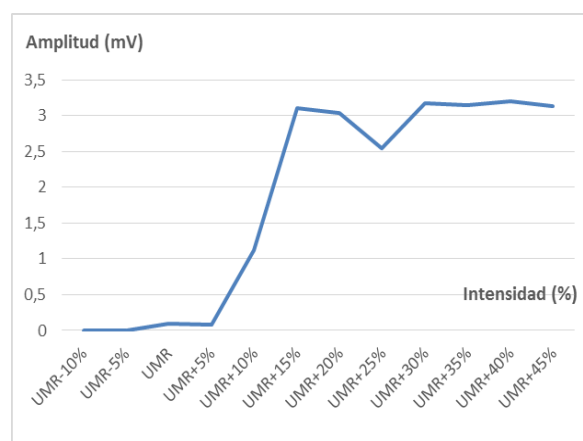


Figura 8.5. Curva estímulo respuesta. Obsérvese como el aumento de la intensidad de estímulo produce un aumento de la amplitud del PME describiendo una curva de aspecto sigmoideo.

Con intensidades de estímulo 120% UMR se han descrito amplitudes del PME que oscilan entre el 6% y el 100% de la amplitud del PME obtenido con estímulo máximo [165,166].

La latencia del PME muestra una menor variabilidad que la amplitud o el área, no obstante, existe un acortamiento de la misma en relación al aumento de la intensidad de estímulo, que podría corresponder a la activación de neuronas de mayor tamaño o a la activación directa de la célula piramidal debido a la mayor intensidad de estímulo [165].

Morfológicamente, el PME es parecido al PAMC pero existen importantes diferencias entre ambos en función los mecanismos fisiológicos subyacentes en la generación de los mismos. A diferencia del PAMC, el PME siempre es el resultado de una activación desincronizada de las unidades motoras en el músculo de registro.

Esta desincronización se debe a múltiples factores, entre los que destacan [94,163,167]:

- Variación temporal con las que las células piramidales son activadas por el estímulo magnético.
- Descargas repetitivas de las motoneuronas espinales en respuesta a un estímulo único.
- Diferentes velocidades de conducción a través del tracto corticoespinal o a nivel periférico.

El fenómeno de desincronización es mayor en miembros inferiores debido a la mayor longitud de la vía. Esta activación muscular desincronizada produce fenómenos de cancelación de fase que explican la menor amplitud y la habitualmente mayor polifasia del PME (Fig. 8.6).

Actualmente, se considera que la desincronización, y el consecuente fenómeno de cancelación de fase son la principal fuente de reducción de la amplitud del PME respecto al

PAMC y responsables de su variación entre estímulos [163].

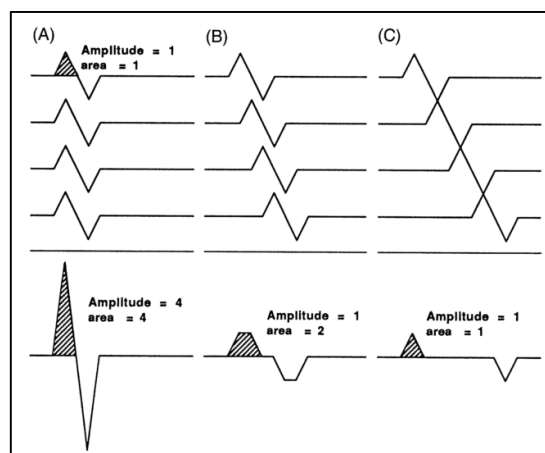


Figura 8.6. Fenómeno de cancelación de fase. En la figura se representan de manera esquemática cuatro potenciales de unidad motora (PUM). Cuando los potenciales se generan de manera sincrona “en fase” (A) los componentes negativos de los mismos (sombreados) se suman, al igual que los positivos para generar el PAMC. Cuando los PUM se generan de manera desincronizada (B y C) las fases positivas de uno y negativas de otro se cancelan parcial (B) o totalmente (C) dando lugar a un PAMC polifásico y de menor amplitud.

Existe una técnica desarrollada específicamente para eliminar los efectos generados por la cancelación de fase, fue desarrollada por Magistris en 1998 y se conoce como “técnica de triple estimulación” (TTS).

La TTS es básicamente una técnica de colisión que utiliza una secuencia de 3 estímulos, 1 magnético cerebral y 2 eléctricos sobre nervio cubital en carpo y en el punto de Erb. La respuesta obtenida se compara con una respuesta control en la que el estímulo magnético es sustituido por un estímulo eléctrico en punto de Erb y permite calcular que porcentaje de motoneuronas del músculo diana son activadas por un estímulo magnético dado [163].

Los estudios mediante TTS demuestran que a pesar de la menor amplitud del PME, el estímulo magnético es capaz de activar

prácticamente el 100% de las motoneuronas para el músculo diana [163].

Las características del “volley” corticoespinal descendente, con una onda D y varias ondas I sucesivas, es la base fisiológica de las descargas repetitivas que se generan en las motoneuronas alfa del asta anterior de la médula [168,169]. Las descargas repetitivas pueden ser observadas a simple vista cuando se realiza un registro con electrodo de aguja coaxial en un músculo parcialmente denervado [163]. La existencia de descargas repetitivas puede modificar la amplitud del PME, tanto aumentándola como disminuyéndola, por los fenómenos de cancelación de fase anteriormente descritos. Estas descargas repetitivas son las responsables de que la fuerza de la contracción provocada por un estímulo magnético único de alta intensidad pueda exceder la conseguida con estímulo eléctrico periférico supramaximo aunque la amplitud y el área del PME sean inferiores a los del PAMC [170].

En nuestra serie se utilizó una intensidad del 120% UMR para la obtención del PME basal y se confirma la variabilidad interindividual descrita anteriormente, con amplitudes que oscilan entre 0,14mV y 7,07mV, y 0,45mVms y 40,30 mVms en el caso del área del PME, sin que se observaran diferencias significativas en relación a la edad o el género.

La ratio PAMC/PME presentó también grandes variaciones entre individuos. Como media el PAMC tuvo una amplitud 33 veces mayor que la del PME y sólo en uno de los individuos, la amplitud del PME alcanzó el 50% de la amplitud del PAMC.

Esta ratio se encuentra entre los valores más bajos descritos en la literatura, lo que se explica principalmente por el método de medición utilizado, ya que en el caso del PME al ser respuestas rectificadas y promediadas la amplitud medida corresponde exclusivamente a la del pico negativo del potencial, mientras que en el PAMC al medirse la amplitud pico-pico incluye

tanto el componente positivo como el negativo del mismo. Otro factor añadido podría ser la elección del PID como músculo de registro, que presenta potenciales de mayor amplitud (20,51 mV de media) que el abductor dígití minimi o el abductor pollicis brevis, utilizados por otros autores.

En el caso del área, el PAMC fue, como media, 18 veces mayor que el PME. El factor metodológico descrito para la amplitud, no influye en el caso del área, porque tanto en el PME como en el PAMC se evalúa exclusivamente el pico negativo, y además existe una menor influencia del fenómeno de cancelación de fase en su medición [167]. Se puede afirmar que el área es mejor indicador que la amplitud para la estimación del número de unidades motoras activadas.

Se ha encontrado una correlación significativa ($r=0,59$) entre la latencia del PME y la talla del individuo (Fig. 7.3).

La correlación entre latencia y talla se ha descrito en múltiples ocasiones cuando los PMEs son registrados en musculatura de miembros inferiores [105,130,159,160,171,172], pero en escasas ocasiones para los miembros superiores [160,161].

Este hallazgo nos alerta de la necesidad de conocer la talla del individuo, o la longitud del miembro superior en los estudios de conducción a miembros superiores para evitar una errónea interpretación de los resultados obtenidos.

No se han encontrado diferencias significativas de la latencia en relación al género, excepto entre los hombres y mujeres de la tercera década. Precisamente este grupo etario presento diferencias significativas de la talla entre los individuos de uno y otro sexo, por lo que en vista de la correlación entre latencia y talla se puede asumir que la diferencia en latencias es debida a la diferente talla de los individuos en lugar de al sexo. La utilización de latencias corregidas en función de la talla en el trabajo de

Livingston y col. demostró la independencia de la misma respecto al sexo de los individuos estudiados [161].

Cuando el estímulo magnético se realizó con CMV del músculo diana los PME fueron significativamente mayores que los obtenidos en reposo, con amplitudes y áreas 10 y 12 veces mayores respectivamente.

La latencia del PME con CMV fue como media 2,3 ms más corta y al igual que en el PME en reposo mostró una correlación significativa con la talla del individuo.

La CMV del músculo diana influye en la excitabilidad de la vía corticoespinal y como consecuencia disminuye el UMR, se acorta la latencia y aumenta la amplitud y el área del PME [173,174].

En el caso de los músculos de la mano, esta facilitación de la respuesta se produce desde niveles muy bajos de CMV y se satura con niveles de contracción en torno al 10% del máximo [166,174], requiriéndose niveles de activación mayores para musculatura más proximal de miembros superiores o en el caso de los miembros inferiores [175,176].

El aumento de amplitud y área observado se cree que se debe al aumento del número de motoneuronas alfa excitadas por el estímulo magnético, ya que se produce con estímulos de intensidad insuficiente como para provocar descargas repetidas de las motoneuronas espinales [166,167].

Ugawa y col en el año 1994 demostraron que este fenómeno de facilitación era principalmente de origen espinal al comprobar un marcado aumento de la amplitud del PME en el músculo contraído con respecto al mismo músculo en reposo al aplicar un estímulo magnético sobre la unión cervico-bulbar [177].

El acortamiento de la latencia que se observa con la activación muscular sólo se produce cuando el estímulo magnético es cortical

y no con estímulos a nivel cervico-bulbar [168]. La explicación fisiológica del acortamiento de la latencia se hace en base a las características del “volley” descendente con una onda D y varias ondas I sucesivas, cuya amplitud aumenta con la CMV (Fig. 3.4). En reposo, la activación de la motoneurona espinal se produciría por las ondas I₂- I₃ mientras que durante la CMV se realizaría con la onda I₁ [178,179].

Hablar, pensar en un movimiento, la contracción de músculos distintos al diana y multitud de tareas cognitivas, entre otros, también producen un fenómeno de facilitación en el PME pero de menor intensidad que la CMV del músculo diana [173,174,180-184].

Estimulación pareada

Las técnicas de estimulación pareada aportan información sobre la integridad y la excitabilidad de las conexiones corticocorticales.

Como se dijo previamente la estimulación pareada consiste en la aplicación secuencial de dos estímulos magnéticos de una intensidad determinada separados por un intervalo de tiempo conocido como ISI. El primero de los estímulos se denomina estímulo condicionante (S₁) y el segundo, estímulo test (S₂).

La intensidad de S₁ y la duración del ISI son los factores que determinan la activación de vías intracorticales excitatorias o inhibitorias. El estímulo S₂, es habitualmente supraumbral, y la relevancia que pueda tener la intensidad precisa utilizada es escasamente conocida [93,185-187].

Independientemente del protocolo utilizado, los fenómenos de facilitación/inhibición que se observan en la estimulación pareada corresponden a fenómenos de origen específicamente intracortical [57,188,189]. Veremos con detalle las características de la curva de excitabilidad producida.

ISIs cortos en reposo. (Sb/Sp)

En el año 1993, Kujirai y cols describieron la existencia de un periodo de inhibición de corta latencia (SICI) para ISIs comprendidos entre 1 y 6 ms y un periodo de facilitación posterior (ICF) entre 10 y 15 ms con el uso de un protocolo de estimulación pareada con S_1 subumbral y S_2 supraumbral [93]. Previamente al estudio de Kujirai, Claus y cols. [190] ya habían descrito de una manera menos sistemática la existencia del SICI y el ICF.

La existencia de una inhibición intracortical entre las propias células del área motora había sido demostrada y descrita en múltiples ocasiones en estudios con experimentación animal, en los que se demostraba que un estímulo eléctrico aplicado directamente sobre la corteza motora de monos, conejos o ratas inducía una reducción de la excitabilidad de la corteza motora durante más de 300ms [191-193].

La gran mayoría de artículos publicados han utilizado una bobina focal sobre el punto caliente del área motora para el estudio del SICI, con las inherentes complicaciones de determinación del UMR y del mantenimiento correcto de la posición y orientación de la misma, que ya hemos visto. Existen muy pocos estudios estandarizados que hayan utilizado una bobina circular para la realización del mismo. En el año 1999 Shimizu comparó el uso de ambas bobinas demostrando que no había diferencias entre ellas ni para el umbral, ni para el SICI o el ICF excepto en el ISI de 5 ms, en el que la bobina circular mostraba un menor efecto inhibitorio [194]. Ese mismo año, Abbruzzese no encontró diferencias entre ambos tipos de bobinas en un estudio realizado en 3 sujetos con registro en bíceps brachii [195].

Recientemente Badawy y cols. han demostrado la ausencia de diferencias usando la bobina circular respecto a la focal para la evaluación del SICI y del ICF en PID, así como la

reproducibilidad de los resultados a los 8 y 13 meses después. Basados en sus resultados, recomiendan el uso de la bobina circular para los estudios de estimulación pareada por su mayor facilidad de uso y mayor rapidez en la realización de la técnica [196].

La intensidad de S_1 utilizada en nuestro estudio ha sido del 80% UMR, que es la intensidad recomendada como idónea desde el trabajo inicial de Kujirai ya que produce los mayores porcentajes de inhibición.

El efecto de la intensidad de S_1 sobre el SICI se describe como un efecto en forma de “U”, a bajas intensidades de estímulo existe menor inhibición de S_2 que aumenta hasta obtener un máximo a intensidades de S_1 en torno a valores del 80% UMR y posteriormente decrece según se aproxima la intensidad al 100% UMR [93,197].

Estudios recientes han relacionado la intensidad de S_1 que produce mayor inhibición con el umbral motor activado (UMA) situándolo en torno al 90-100% del UMA, que coincide muy aproximadamente con valores del 70-80% del UMR [198].

Se ha descrito la existencia de la llamada facilitación intracortical de corta latencia (SICF) cuando se realiza un protocolo de estimulación con S_1 a intensidad umbral o supraumbral y S_2 a intensidad subumbral para ISIs comprendidos entre 1-1,5 ms, 2,5-3 ms y 4,5 ms [186,199-201].

La disminución de la inhibición observada con intensidades subumbral de S_1 próximas al UMR se explican por la interacción entre los mecanismos inhibitorios responsables del SICI y los facilitatorios implicados en el SICF [187,202,203].

La supresión de la respuesta test es un fenómeno intracortical, que se demuestra por la ausencia de fenómeno inhibitorio cuando S_2 se aplica mediante estímulo eléctrico y por la ausencia de inhibición de S_1 sobre el reflejo H [93]. La evidencia más directa del origen intracortical del SICI se obtuvo mediante registro

epidural en pacientes conscientes, demostrando la reducción del “volley” corticoespinal evocado por el estímulo test cuando este era precedido por un estímulo condicionante entre 1 y 5 ms [204,205].

La reducción del “volley” para ISIs comprendidos entre 1 y 5ms se produce a expensas de la inhibición de las ondas I tardías (I₂, I₃, I₄) sin alteración de la onda D ni de la primera onda I [205].

El ICF, descrito por Kujirai para ISIs de 10 y 15 ms, al igual que el SICI, se considera un fenómeno intracortical y podría compartir con el SICI alguno de los circuitos implicados en los mismos.

Este fenómeno, a pesar de describirse de manera simultánea al SICI, ha sido mucho menos estudiado y los datos aportados sobre su origen son más confusos.

Los registros epidurales durante el ICF no han mostrado cambios en la amplitud o número de las ondas descendentes aún en presencia de una facilitación significativa del PME [206,207]. Una posible explicación sería que la facilitación fuera secundaria a la activación de circuitos distintos a los implicados en la generación de las ondas I [206], entre las posibles redes implicadas se citan circuitos originados en el cortex premotor ventral, que no se activarían por el estímulo simple, pero si por el estímulo pareado, lo que justificaría también la alta dependencia del ICF de la orientación del campo magnético cuando se utilizan bobinas focales [208,209]. En la actualidad, no se cuenta con argumentos que expliquen por qué el ICF se produce sólo en el rango de ISIs comprendidos entre 10 y 25 ms.

Tanto en el estudio de Kujirai, como en estudios posteriores, la inhibición/facilitación se valoró en función de la variación de la amplitud del estímulo test tras un estímulo condicionante. El máximo nivel de inhibición cortical oscila entre el 10 y el 35% del PME control y se consigue a intervalos comprendidos entre 1 y 3 ms. El ICF

es máximo entre 10 y 25 ms y oscila entre el 120 y el 200% del PME control [93,185,186,195-197].

En nuestro estudio, al igual que en el de Kujirai, el periodo de inhibición se observa entre ISIs de 1 y 6 ms, y el ICF entre 8 y 20 ms. Esta clara coincidencia entre nuestros resultados y los obtenidos previamente confirma la utilidad de la bobina circular para la realización de la técnica, lo que implica una mayor facilidad en la obtención de los resultados como ha sido sugerido por Badawi y cols. [196].

A diferencia de otros estudios se valoró el porcentaje de inhibición/facilitación de la respuesta test en función de la amplitud y en función del área, observándose la ausencia de diferencias entre ambos métodos de medición (Fig. 7.5). En vista de estos resultados, creemos recomendable la utilización de la amplitud del PME como medida, debido a la mayor facilidad de valoración de la misma.

La inhibición máxima se obtuvo para ISI₂ y fue del 30,19% de la respuesta test seguido del ISI₁ (36,01%), con importantes variaciones interindividuales en ambos casos.

En los trabajos experimentales de Krnjevic, se sugirió que la inhibición que se produce en el cortex motor tras un estímulo eléctrico se debe principalmente a redes gabaérgicas [210]. Kujirai sugiere que el SICI pueda relacionarse con estas mismas redes inhibitorias dependientes de GABA pero le sorprende que puedan ser estimuladas con intensidades subumbral y la corta duración del fenómeno, que explica por la coincidencia de fenómenos excitatorios e inhibitorios en ISIs superiores a 5-6 ms [93].

Estudios farmacológicos posteriores han demostrado la importancia de los receptores GABA-A en la producción del SICI. De este modo, las benzodiacepinas, moduladoras positivas de los receptores GABA-A aumentan el SICI, [70,76,186,211,212] mientras que el flumacénil (antagonista de los receptores GABA-A) no lo modifica [213]. Se ha descrito también

un posible efecto modulador de los receptores GABA-B en el SICl al demostrar su reducción tras el uso de baclofén (agonista de los receptores GABA-B) [214].

Otros neuromoduladores que actúan sobre las redes inhibitorias gabaérgicas también influyen en la intensidad del SICl de manera indirecta. Es el caso de los agonistas dopaminérgicos y los antagonistas adrenérgicos que aumentan el SICl [215-218] o los antagonistas dopaminérgicos y agonistas adrenérgicos que lo disminuyen [215,219,220].

Los mecanismos neurales implicados en la generación del ICF son menos claros que en el SICl y probablemente en estos intervalos coincidan fenómenos inhibitorios débiles con otros excitatorios más potentes.

Los estudios farmacológicos han probado la relación del ICF con redes glutamatérgicas dependientes de receptores NMDA como se demuestra por la reducción del mismo tras el uso de antagonistas de los receptores NMDA como el dextrometorfano, la gabapentina o el memantina [67,221,222]. La coexistencia de estas redes facilitatorias glutamatérgicas con otras inhibitorias más débiles durante el ICF se sustenta en la disminución del mismo producida por las benzodiacepinas [211,223].

Mediante la utilización de una técnica especial asistida por ordenador se ha podido demostrar la existencia de al menos dos fases distintas de inhibición en el SICl, la primera se produciría para ISI_1 y la segunda para un valor de ISI de 2,5ms [224,225].

La primera fase de inhibición a ISI_1 produce inhibición no solamente de las ondas I_3 sino también de las ondas I_1 y D a diferencia de lo observado para $ISIs$ entre 3 y 5 ms. Estos hallazgos sugieren que en ese intervalo, el fenómeno inhibitorio probablemente sea secundario a fenómenos de refractariedad axonal más que a redes inhibitorias corticales dependientes de GABA [225,226].

En ninguno de los estudios publicados que hemos consultado se describe el porcentaje de individuos que presenta inhibición para cada uno de los intervalos incluidos en el SICl o en el ICF y tampoco se especifica el grado de diferencia que existe en la duración de estos periodos entre individuos. En nuestro estudio si se han tenido en cuenta estos aspectos destacando los siguientes hallazgos:

- a) El SICl está presente en todos los individuos normales
- b) En $ISIs$ de 1, 2 y 4 ms más del 90% de los sujetos permanecen inhibidos.
- c) En más del 80% de los sujetos la duración del SICl se prolonga al menos 5ms

Los $ISIs$ de 6 y 8 ms son intervalos de transición entre el SICl y el ICF en los que podemos encontrar porcentajes parecidos de individuos inhibidos o facilitados, lo que podría justificarse por la coexistencia de fenómenos inhibitorios y facilitatorios en estos intervalos, como se ha descrito previamente.

En nuestra serie, el ICF ha sido máximo para los intervalos de 12 y 14 ms con valores en torno al 190% de facilitación respecto al PME basal.

Aunque como grupo el ICF es un periodo claramente definido (Fig. 7.5) existe una gran variabilidad entre individuos y menor reproducibilidad inter-exploración que en el SICl [227]. No hemos encontrado referencias que indiquen si en las series de individuos normales el ICF estaba presente en todos ellos, aunque si se cita la gran dependencia del mismo en función de la orientación de la bobina, con ausencia del ICF cuando la dirección de corriente tiene orientación medio-lateral [208] así como su dependencia de la intensidad de S_1 , existiendo mayor facilitación en valores de intensidad próximos al UMR [197].

En nuestra serie el ICF ha estado ausente en el 27,5% de los individuos. En los sujetos en los que el ICF ha estado presente se ha podido

observar una gran variabilidad interindividual tanto en la intensidad de la facilitación como en la duración del efecto, que en más del 50% de los casos se prolonga por más de 8 ms.

Los valores de ISI en los que existe un mayor porcentaje de individuos con facilitación son los de 10, 12, 14 y 16 ms con valores muy similares entre ellos, conformando una especie de meseta en la curva a diferencia de lo observado en el periodo SICI (Fig. 7.11).

Existen dos posibles explicaciones al comportamiento del ICF en nuestra serie. La primera se basaría en la dependencia del ICF respecto a la intensidad de S_1 ; aunque según la bibliografía consultada, el uso de una intensidad del 80% UMR para el estímulo condicionante debería ser suficiente para la obtención del ICF [197], los hallazgos obtenidos con el protocolo Sp/Sp en los intervalos de 16 y 20 ms en los que existe facilitación en más del 90% de los sujetos parece indicar que intensidades mayores de S_1 hubieran producido un comportamiento más estable de la respuesta.

La segunda posible explicación sería el uso de una bobina circular en lugar de la focal. El uso de una bobina que realiza un estímulo difuso, debería solventar, al menos en el plano teórico el problema de la orientación de corriente para la obtención del ICF descrito por Ziemann y cols. [208]. En el estudio de Badawi y cols. comparando bobina focal vs circular en la estimulación pareada se demuestra que para ISI=16ms el coeficiente de variabilidad entre distintas series de estímulos es significativamente menor con el uso de bobina circular [196] por lo que probablemente, este factor sea poco determinante para justificar la ausencia del ICF en sujetos normales.

En este estudio, no se encontraron cambios en el SICI en relación a la edad de los individuos, lo que sugiere un correcto funcionamiento de los mecanismos inhibitorios intracorticales dependientes de receptores GABA-A [68,155]. Estos hallazgos son

coherentes con los resultados obtenidos en la mayoría de estudios previos [126,155,228-231] pero discrepan de otros autores que han encontrado tanto aumento como disminución del SICI durante el envejecimiento, especialmente al estudiar el hemisferio dominante [146,154,158,232-234]. Probablemente, estas discrepancias observadas entre estudios puedan ser explicadas por diferencias metodológicas, especialmente las referidas a la intensidad utilizada para los estímulos S_1 y S_2 . En el estudio de Opie y Semmler se sugiere que las diferencias en el SICI que se encuentran en los sujetos de mayor edad sólo son evidentes cuando el PME basal tiene amplitudes muy bajas o muy grandes, es decir, que las variaciones encontradas estarían más en relación de la intensidad utilizada en el estímulo S_2 que con la edad del individuo [155].

Respecto a las variaciones del ICF en relación a la edad, existen menos estudios que en el caso del SICI y los resultados son muy discrepantes, habiéndose descrito ausencia de variación [158,231] disminución [154,232] o aumento del ICF [233].

En nuestro estudio, no se observaron diferencias significativas en relación a la edad durante el ICF a pesar de la gran variabilidad existente entre los grupos como se observa en las figuras 7.7 y 7.8 a diferencia de la homogeneidad de resultados observada en el SICI. Resulta llamativa la ausencia de una facilitación franca en el grupo de individuos de la tercera década, sin que se pueda relacionar con diferencia en el UMR de este grupo o como ha sido sugerido por Opie y Semmler con la amplitud del PME basal [155]. Este hallazgo, como se ha comentado ya en esta discusión probablemente sea secundario a un aspecto metodológico (la intensidad utilizada en S_1) más que a variaciones relacionadas con envejecimiento o características propias de cada individuo.

Existen escasos estudios que comparen de manera sistematizada el comportamiento del SICI y el ICF entre ambos sexos [93,116,117].

Ninguno de ellos encuentra diferencias entre hombres y mujeres ni, en las últimas, en estudios realizados en diferentes momentos del ciclo menstrual [117]. Esta serie confirma los resultados descritos previamente por otros autores con un número importante de individuos estudiados. En el caso del SICI, los resultados son prácticamente superponibles entre ambos sexos mientras que en el ICF se observa una menor facilitación en todos los intervalos en el grupo de mujeres respecto al de los hombres, que no llega a alcanzar significación estadística.

Se han observado diferencias significativas entre hombres y mujeres para ISI₆ en los individuos de la cuarta década. El ISI de 6 ms es un intervalo de transición entre el SICI y el ICF en el que un porcentaje elevado de los individuos (67,5%) permanece con una leve inhibición y el resto comienzan la fase de facilitación. Pensamos que cualquier diferencia encontrada en este intervalo debe depender de la proporción variable en la que coexisten los fenómenos inhibitorios y facilitatorios en cada individuo más que con una relación a la edad o el sexo.

En vista de su gran variabilidad y los escasos datos de interés que aportan, desaconsejamos el uso de estos intervalos de transición (6, 8 y 10ms) en la evaluación de las curvas de excitabilidad intracortical.

ISIs largos en reposo. (Sp/Sp)

En el año 1992, casi de manera simultánea los grupos de Claus [190] y de Valls-Solé [235] describieron un protocolo de estimulación pareada en el que tanto el estímulo S₁ como el S₂ se aplican a la misma intensidad supraumbral. El estudio de Claus se realizó con bobina circular centrada en vertex y el de Valls-Solé con bobina focal sobre cortex motor izquierdo.

Con este protocolo de estudio, se describe la existencia de un periodo de inhibición para ISIs comprendidos entre 60 y 150 ms que se denominó LICI (*long-interval intracortical inhibition*).

Este periodo de inhibición era precedido de un periodo de facilitación, al que no se le adjudicó un nombre específico para ISIs comprendidos entre 25 y 50 ms [235].

El LICI se observó también, aunque de manera indirecta, al registrar los PME obtenidos en estimulaciones repetitivas a intensidad supraumbral con frecuencias comprendidas entre 10 y 20Hz (intervalos interestímulo entre 50 y 100ms), describiéndose como una caída en la amplitud del segundo PME del tren de estímulos [88,236,237].

Tanto el periodo de facilitación como el LICI se mantienen estables para un amplio rango de intensidades de estímulo de S₁ y S₂, comprendidas entre el 120% UMR y 150% UMR [190,235,238-241].

Existen muy escasas referencias respecto al periodo de facilitación observado en los intervalos más breves de ISI utilizados con este protocolo de estímulo. Todo parece indicar que se correspondería con la continuación del ICF definido en el protocolo subumbral/supraumbral, que se extendería hasta 50 ms de ISI.

En un estudio recientemente publicado se señala la dependencia del ICF de la intensidad de S₁, demostrando mayor regularidad y mayor facilitación cuando se utilizan estímulos condicionantes del 90% UMR a diferencia de la irregularidad observada con intensidades de 80% UMR, como ya se ha citado previamente. Utilizando una intensidad de S₁ del 90%, la máxima facilitación se obtiene para ISI₁₃, a partir del cual se produce un declinar progresivo de la misma hasta ISI₂₈ [242].

En nuestra serie, con un protocolo de estudio Sp/Sp observamos facilitación del PME test para los intervalos comprendidos entre los 16 y 40 ms, con valores máximos de facilitación para ISI₂₀ y una caída paulatina de la misma hasta los 40 ms.

Probablemente, el origen de este fenómeno de facilitación sea cortical, en relación

a la sumación de los EPSPs monosinápticos producidos por S_2 a los polisinápticos generados por S_1 , con o sin participación de algunos fenómenos de facilitación espinal, aunque no hemos encontrados estudios que evalúen con registro epidural este fenómeno.

Se ha especulado respecto a la posible existencia de un componente periférico de facilitación mediado por la información proveniente de órganos propioceptivos como los husos musculares o el órgano tendinoso de Golgi, que actuarían modulando la corteza motora. El tiempo necesario para que esta información alcance la corteza motora se situaría en torno a los 40 ms desde el estímulo, lo que descartaría su participación en los intervalos en los que la hemos observado [242].

Si se analiza la frecuencia absoluta de sujetos facilitados por cada intervalo (Fig. 7.18) se observa una disminución progresiva de los individuos con facilitación a partir de ISI_{20} y un aumento progresivo de los inhibidos desde ese mismo intervalo hasta alcanzar un máximo en ISI_{100} . Para ISIs de 40 y 50 ms el número de individuos facilitados e inhibidos tienden a aproximarse.

El análisis de esta curva, sugiere, que el periodo de facilitación se intercala entre los periodos de inhibición precoz y tardío (SICI y LICI) con transiciones suaves entre ambos, existiendo periodos de coexistencia de los fenómenos inhibitorios y facilitatorios, tanto al inicio del periodo (ISIs comprendidos entre 6 y 10ms) como al final del mismo (ISIs comprendidos entre 20 y 60 ms) aunque, como se discutirá posteriormente, en estos intervalos más tardíos probablemente influyan mecanismos inhibitorios de origen espinal.

Cuando se compara la facilitación observada para ISIs de 16 y 20 ms en los protocolos Sb/Sp y Sp/Sp se observa que es significativamente mayor cuando se utiliza el segundo protocolo, no solo en cuanto al porcentaje de variación de amplitud/área sino

también respecto al número de individuos facilitados.

En línea con lo descrito por Säisänen y cols. se confirma en nuestra serie, que para el estudio de intervalos facilitatorios deben utilizarse valores de S_1 elevados, muy próximos al UMR o, como se demuestra en nuestra serie por encima del UMR [242].

Aunque probablemente el protocolo Sp/Sp sea el más adecuado para valorar el ICF, no es factible su utilización en ISIs inferiores a 16ms debido al solapamiento de los PME condicionante y test, lo que impide una correcta valoración de la variación en amplitud y área de las respuestas.

Tras el periodo de facilitación inicial existe un periodo intenso y duradero de inhibición denominado LICI. Desde el estudio inicial de Valls-Solé y cols. se sugiere que este periodo de inhibición podría ser originado por la coexistencia de fenómenos de inhibición espinales, predominantes en la parte inicial del fenómeno, y supraespinales en la tardía [235,243].

En la actualidad es aceptado que las fases más iniciales del LICI (50-60ms de ISI) son principalmente debidas a fenómenos de inhibición a nivel espinal mientras que entre 80 y 200 ms de ISI la inhibición se debe íntegramente a fenómenos de origen intracortical [244]. No obstante, algunos autores sostienen que los mecanismos espinales se podrían prolongar hasta los 100ms de ISI [245].

Los estudios con registro epidural han demostrado inhibición de las ondas I tardías sin modificación de la onda D para ISIs comprendidos entre 50 y 200 ms, lo que apoya la participación de mecanismos inhibitorios intracorticales en todo el rango de presentación del LICI [204,246]. En un estudio realizado en 1999 por Chen y cols. con registro epidural en un paciente con avulsión de plexo braquial se demostró la supresión tanto de las ondas D como de las ondas I para ISIs de 100, 150 y 200 ms [79].

El hallazgo de Chen y cols. no ha sido confirmado posteriormente por Di Lazaro y cols. en un estudio realizado en 3 pacientes con electrodos epidurales implantados por dolor lumbosacro en los que no encuentran cambios de las ondas D a ningún intervalo y demuestran supresión de las ondas I tardías exclusivamente en ISIs de 100 y 150 ms, más intensa para ISI_{100} . La discreta facilitación de ondas I tardías con inhibición del PME test que observaron en el ISI_{50} es muy indicativo de que, en esos intervalos más precoces, la inhibición es de origen subcortical, probablemente espinal, en relación a fenómenos segmentarios de refractariedad e inhibición recurrente que predominarían sobre los fenómenos de facilitación de origen cortical [235,247].

Otro dato que apoya el origen intracortical del LICI para intervalos de ISI mayores a 50 ms es la ausencia de modificación en el reflejo H durante la duración del mismo [243,248].

Existen abundantes datos que sugieren que el LICI es un fenómeno de inhibición cortical mediado por receptores GABA-B. Nakamura y cols. ya sugerían esta posibilidad basándose en que la latencia de aparición y duración del LICI coincide con la de los potenciales postsinápticos inhibitorios (IPSPs) mediados por receptores GABA-B [80,204,246,249].

La relación del LICI y el GABA se demuestra por el aumento del LICI que se produce con fármacos que aumentan la disponibilidad de GABA en la hendidura sináptica, como la tiagabina [80] y la vigabatrina [250]. El efecto sobre el LICI estaría mediado por los receptores GABA-B como se demuestra por el aumento del LICI inducido por el uso de baclofén, un fármaco agonista específico de este tipo de receptores [214].

La población neuronal implicada en el LICI parece ser distinta que la que produce el SICI como se demuestra en la inhibición que el LICI produce sobre el SICI en estudios de triple

estímulo. Esta inhibición estaría producida a través de receptores tipo GABA-B presinápticos [249].

Los receptores GABA-B pueden localizarse indistintamente a nivel presináptico y postsináptico [251] y se ha sugerido que el LICI inhibiría el PME test a través de los receptores GABA-B postsinápticos, a diferencia de los presinápticos implicados en la inhibición del SICI [249].

Estudios recientes parecen confirmar estos datos, demostrando que la inhibición de LICI sobre el SICI se produce sólo en ISIs próximos a 100 ms coincidentes con el tiempo de respuesta de los receptores GABA-B presinápticos. Con ISIs de 150 ms o superiores se produce inhibición del PME test pero no del SICI. Estos intervalos son coincidentes con el tiempo de respuesta de los receptores GABA-B postsinápticos [252].

El hecho de que para producir inhibición del PME test con ISI_{150} sea necesario un S_1 de mayor intensidad que para ISI_{100} también apoya la mediación de receptores GABA-B distintos en cada uno de los intervalos [253].

El LICI, en nuestra serie, se ha observado en el 100% de los individuos. La máxima inhibición se observó para ISI_{100} donde el PME test medio era inferior al 10% del PME basal.

En ISI_{100} , no sólo se producía la máxima inhibición sino que fue también el intervalo en el que un mayor número de individuos permanecía inhibido (97,5%), seguido de ISI_{80} con el 95%.

En general, la duración del LICI fue prolongada de modo que el 90% de los individuos permanecieron inhibidos durante al menos 3 intervalos.

Sólo se han encontrado dos estudios que valoren la intensidad del LICI en relación a la edad de los individuos estudiados. En ambos estudios se compara un grupo de sujetos en la segunda década con otro en la séptima década obteniendo

resultados contradictorios. Mientras que McGinley y cols. describen un aumento del LICI con el envejecimiento [232], Opie y cols. encuentran una disminución del mismo [155].

Las diferencias encontradas entre ambas series son justificadas en el trabajo de Opie y cols. por los distintos ISIs utilizados (100ms en el trabajo de McGinley y 150ms en el de Opie) lo que podría significar una alteración diferenciada de los receptores GABA-B pre y postsinápticos en función de la edad [155].

En nuestra serie, contrariamente a los hallazgos descritos por McGinley y cols., se encontró una disminución significativa del LICI para ISI_{100} en el grupo de individuos de mayor edad (quinta década) con respecto al resto, y este hallazgo fue más evidente en el caso de los hombres. Una probable explicación a esta discrepancia sea la distinta metodología utilizada en ambos estudios. En el de McGinley la intensidad de S_1 y S_2 fue aquella que era capaz de producir un PME de 1 mV de amplitud y se utilizó una bobina focal; en nuestro caso, la bobina utilizada fue circular y la intensidad de S_1 y S_2 fue siempre del 120% UMR independientemente de la amplitud de la respuesta, por lo que probablemente, se utilizó una intensidad menor.

Aunque la dependencia del LICI de la intensidad de estímulo parece probada [155,254] con los datos que disponemos no es posible confirmar que la diferente intensidad sea el motivo de la discrepancia entre los estudios. Sería imprescindible un nuevo estudio comparando los porcentajes de inhibición en ISI_{100} con distintas intensidades de estímulo para S_1 y S_2 en diferentes grupos etarios.

ISIs largos con CMV. (Sp/Sp)

La influencia de la CMV del músculo diana ha sido estudiada sólo parcialmente por algunos autores, y los resultados han sido discrepantes; se ha descrito tanto aumento del LICI [190], como

disminución [255,256] o adelanto en el intervalo de presentación del mismo [257].

Solamente un autor hace referencia al periodo de facilitación inicial, describiendo su desaparición cuando la exploración se realiza con CMV [257].

En nuestro estudio, la realización del estímulo pareado durante la CMV, produjo modificaciones tanto en el periodo de facilitación inicial como en el LICI.

Se encontró facilitación en un 80% de los individuos frente al 100% del reposo y la intensidad de la misma fue significativamente menor para ISIs comprendidos entre 16 y 30 ms. La duración del periodo de facilitación fue también menor ya que, mientras en reposo se prolongaba 4 o más intervalos en el 65% de los sujetos, durante la CMV sólo ocurría en un 20%.

Resulta llamativa la existencia de un desplazamiento del ISI en el que se produce la máxima facilitación; desde los 20ms durante el reposo, a los 30ms en la CMV, con ausencia de la misma para ISIs de 16 y 20ms.

Una posible explicación de la atenuación del periodo de facilitación inicial sería que la activación voluntaria produjera una facilitación máxima o próxima al máximo de los “volleys” generados por S_1 y S_2 por lo que el efecto de sumación de los EPSPs polisinápticos generados tras S_1 a los monosinápticos inducidos tras S_2 no se produciría o sería de menor intensidad [257].

Esta argumentación, desarrollada por Wasserman y cols., no justificaría completamente nuestros resultados ya que no explica el desplazamiento de la facilitación máxima hasta los 30ms de ISI en el caso de la activación voluntaria. Este desplazamiento podría relacionarse con la existencia de fenómenos de facilitación espinal durante esos intervalos que no serían influidos por la activación muscular voluntaria.

El LICI se perdió en el 5% de los individuos y su intensidad fue significativamente

menor que el encontrado en reposo para ISIs comprendidos entre 80 y 500ms, así como su duración, que sólo fue superior a 4 intervalos en el 55% de los individuos frente al 90% observado en condiciones de reposo.

Estos resultados están en línea de los encontrados por Hammond y cols. que observaron una disminución progresiva de la intensidad del LICl para ISI₁₀₀ en relación inversa a la fuerza de contracción voluntaria. Este hallazgo refuerza la teoría de un papel funcional del LICl en la regulación de la contracción muscular tónica mediante el aumento o la disminución de la inhibición producida desde M1 [256]. El LICl, sería la medida de esta inhibición.

Esta función del LICl actuaría en paralelo a la sugerida para el SICl en la regulación del inicio y finalización de la CMV [258].

En el año 2003 Rosenkrantz y cols. demostraron que aplicando un estímulo vibratorio sobre el músculo se producía un aumento del LICl lo que probaría la existencia de un feedback sensitivo originado en el músculo sobre M1 [259]. El efecto producido por la CMV sobre M1 ocuparía un nivel superior, sobrescribiendo el del feedback sensitivo [256].

En el grupo estudiado, en ningún caso se observaron diferencias en el comportamiento del LICl en relación con la edad.

Estos resultados son concordantes con la única referencia encontrada, en la que se describe una ausencia de variación del LICl con CMV entre un grupo de 22 sujetos jóvenes (media de edad 22,3 años) y otro grupo de 18 individuos de edad avanzada (media de edad 70,8 años) [155].

La ausencia de diferencias del LICl con CMV entre ambos sexos es, en nuestro conocimiento, la primera vez que se ha descrito en la literatura.

Periodo Silente Central (PSC)

El estímulo magnético transcraneal de la corteza motora primaria contralateral al músculo diana durante una CMV tónica mantenida produce un PME seguido de una interrupción de la actividad muscular. Esta interrupción de la actividad motora se conoce como PSC.

En el año 1983 Marsden y cols. describieron el PSC tras estimulación eléctrica transcraneal de la corteza motora [260] diferenciándolo del periodo silente periférico. Este último fue descubierto por Hoffman en 1920 [261] y su substrato fisiológico se describió posteriormente por Merton en 1951 [262].

Probablemente la primera referencia a un PSC obtenido con estimulación magnética transcraneal fue un poster presentado por Day y cols. al “115th annual meeting of the American Neurological Association” en 1990 [263]. Desde entonces este fenómeno ha sido ampliamente descrito tanto en condiciones fisiológicas como patológicas.

En el año 1993 Inghilleri y cols. publicaron un estudio que se ha mantenido como referencia hasta la actualidad, en el que se determinaron tanto las características del PSC tras EMT como sus bases fisiológicas subyacentes [264].

El estímulo eléctrico a nivel cérvico-bulbar induce un periodo silente de breve duración (en torno a 43 ms) cuyo origen es exclusivamente segmentario [264]. En la actualidad, se acepta que estos mecanismos inhibitorios espinales son los responsables de los primeros 50 ms del PSC, mientras que la porción más tardía es debida exclusivamente a mecanismos inhibitorios de origen cortical [265].

La participación de mecanismos espinales durante los primeros 50 ms del PSC se demuestra por la marcada reducción de amplitud e incluso desaparición de la onda H durante este periodo de tiempo [243,248].

Entre los posibles mecanismos espinales implicados en la parte más precoz del PSC destacan:

- a) La refractariedad de las motoneuronas espinales, que podrían justificar los primeros 5 ms tras el estímulo [243,266-268], aunque probablemente este factor sea de escasa importancia ya que influiría más en la reducción de la frecuencia de disparo de las motoneuronas que en producir un silencio de su actividad [267,269].
- b) La inhibición espinal recurrente por activación de las células de Renshaw [169,243,264,269-272].
- c) La activación de las interneuronas inhibitorias espinales por el “volley” descendente, que produciría potenciales postsinápticos inhibitorios en las motoneuronas espinales. La duración máxima de este factor serían unos 100 ms [79,243,248,273-275].
- d) La contracción muscular producida por el EMT, que activa las aferentes Ib procedentes del órgano tendinoso de Golgi, que inhibirían las motoneuronas alfa espinales aproximadamente a los 50 ms tras el estímulo [248,269,275,276].

Casi desde su descripción existe acuerdo en que la parte tardía del PSC tiene su origen en mecanismos inhibitorios corticales. Desde antes de la descripción del PSC en humanos, existen evidencias basadas en estudios experimentales realizados en gatos que demuestran mediante registro intracelular que el estímulo eléctrico cortical directo produce una inhibición postsináptica de hasta 300 ms [191,192].

En los trabajos de Inghilleri y cols. y, posteriormente, de Brasil-Neto y cols. se demuestra que el PSC tiene una duración aproximadamente 100ms mayor cuando se

realiza con estímulo magnético respecto al obtenido con estímulo eléctrico transcraneal [264,277].

Como se comentó con anterioridad, mientras que el estímulo eléctrico actúa preferentemente sobre el cono axónico de las neuronas piramidales, el magnético lo hace principalmente sobre las interneuronas corticales, tanto excitatorias como inhibitorias.

El mayor efecto de la EMT en las interneuronas inhibitorias que proyectan sobre las células piramidales justificaría la mayor duración del PSC con esta modalidad de estímulo y apoyaría el origen cortical del periodo tardío del mismo [264,277].

Otra de las evidencias que apoya el origen cortical del PSC es la posibilidad de obtenerlo con estimulaciones de intensidad subumbral, es decir, no precedido de PME, tal y como describieron Wasserman y cols. [278] y Davey y cols. en 1994, con registro en musculatura de la mano [279] y, posteriormente Classen y cols. con registro en motoneuronas individuales [280].

Aunque la intensidad de estímulo necesaria para producir inhibición sea menor que la de excitación, el punto caliente para ambas es aproximadamente el mismo. Una posible explicación a este hecho es que las neuronas implicadas en la inhibición ocupen capas más superficiales de la corteza y por lo tanto más próximas al estimulador [279], en línea a los hallazgos descritos en primates en los que las neuronas gabaérgicas predominan en las capas corticales más superficiales [281].

La existencia de umbrales de excitación e inhibición diferente en el mismo área de la corteza, prueba además la independencia de las redes neuronales implicadas en ambos fenómenos, como se demuestra en los registros intraneuronales [280].

Desde los primeros estudios sobre el PSC se observó un aumento de su duración con

el aumento de la intensidad de estímulo, lo que, produce también aumento de la amplitud y el área del PME. Esto, indujo a pensar que las interneuronas excitatorias despolarizadas por la EMT son capaces de activar simultáneamente tanto las neuronas piramidales como redes inhibitorias intracorticales que actúan de manera más tardía sobre la propia célula piramidal. Otra posible explicación sería que el fenómeno de inhibición se produjera mediante las colaterales recurrentes de la célula piramidal que ejercen un efecto inhibitor sobre las células piramidales próximas de menor tamaño [239,267,282].

Wilson y cols. en 1993 [283] ya defendieron la diferente modulación de la amplitud del PME y la duración del PSC con estímulos de intensidad creciente y por lo tanto la independencia, al menos parcial, de ambos fenómenos como se ha demostrado más recientemente por Kimiskidis [284].

Otros datos que apoyan la independencia de estos dos parámetros son la disociación de sus alteraciones en situaciones patológicas [285,286] o tras el uso de fármacos como la fenitoina, que aumenta el UMR sin modificar el PSC [287].

La independencia del PME y el PSC plantea una duda metodológica, ya que la intensidad de estímulo utilizada para realizar el PSC habitualmente es referida al UMR. Una posible alternativa sería la utilización de intensidades de estímulo elevadas (en torno al 90-100% de salida del estimulador) y fijas [263] o, como sugieren Kimiskidis y cols. calcular el umbral de PSC y realizar una curva estímulo-respuesta a distintas intensidades de estímulo, lo que prolongaría de manera importante la duración del estudio [284].

La curva estímulo-respuesta para el PSC tiene forma sigmoidal, con una parte central de la misma en la que la duración aumenta casi linealmente con el aumento de la intensidad de estímulo, hasta alcanzar un valor de duración máximo que se mantiene estable aun utilizando estímulos de mayor intensidad. El perfil de la

curva es independiente del tipo de bobina utilizado y se ajusta a una función de Boltzman [284] (Fig. 8.7).

En 1999 Shimizu y cols. demostraron que si estudiaban el SICI con activación muscular voluntaria, el estímulo condicionante subumbral S_1 producía tanto inhibición del PME tras S_2 como acortamiento del PSC [288]. En un estudio posterior, Trompeto y cols. reproducen este hallazgo y comparan la duración del PSC durante el SICI con la del PSC tras un estímulo único de intensidad ajustada para evocar un PME de la misma amplitud que el PME test, observando un mayor efecto inhibitorio sobre el PME que sobre el PSC, lo que sugiere que ambos fenómenos inhibitorios son diferentes [289]. En un reciente trabajo de Silbert en el que estudia la variación del PSC durante la facilitación intracortical de corta latencia SICF se sugiere que los receptores GABA_A estarían implicados en la porción más precoz del PSC [290].

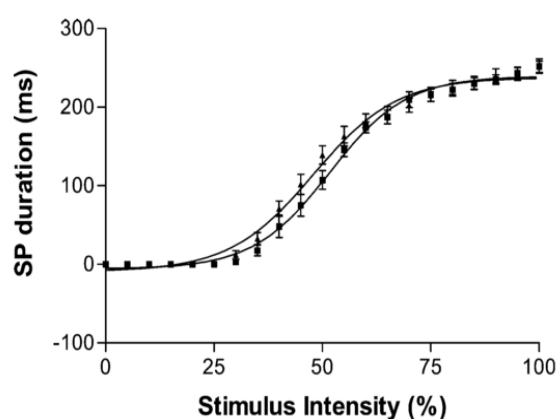


Figura 8.7. Curva estímulo-respuesta en la que se relaciona la intensidad de estímulo con la duración del PSC en 10 hemisferios de 5 individuos normales con bobina en ocho (triángulos) y circular (cuadrados). Tomado de [283].

La duración del PSC, oscila según las distintas series entre 100 y 300ms, con grandes variaciones interindividuales e interobservador.

Es difícil establecer una comparación, ya que los métodos utilizados para la obtención del

PSC difieren mucho en función de los autores y no existe un claro acuerdo sobre la intensidad o intensidades de estímulo recomendadas [284], ni el grado de activación muscular, ni sobre la utilización de registros directos o rectificadas y promediados.

Tampoco existe acuerdo sobre el método más adecuado para medir la duración del PSC aunque muchos autores han coincidido, por su mayor facilidad, en medir desde el inicio del PME hasta la recuperación de la actividad muscular voluntaria, que es el método utilizado en esta tesis [243,282,283,291].

Todos los individuos incluidos en este estudio fueron adecuadamente instruidos para mantener la CMV tras el estímulo, para evitar una prolongación artificiosa de la duración del PSC, por déficit de la contracción [292].

Los valores de duración de PSC encontrados oscilaron entre 125 y 288 ms, en concordancia con los hallazgos de otros autores y se observó un aumento lineal de la duración del PSC (Fig. 8.8), con un marcado aumento entre las intensidades de 70% y 90% (Fig. 7.30) sin la fase de plateau descrita por Kimiskidis y cols. [284] para ese mismo rango de valores en la intensidad del estímulo.

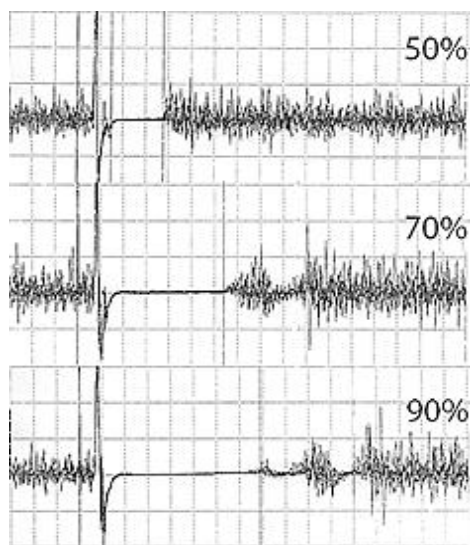


Figura 8.8. Incremento de la duración del PSC en relación al incremento de la intensidad de estímulo.

Estos datos son concordantes con los de otros autores que han descrito un aumento lineal de la duración del PSC en relación al aumento de la intensidad de estímulo, sin llegar a encontrar una fase de meseta [264,269,275,283,293-295]. Parece poco factible un aumento lineal mantenido de la duración del PSC, lo que hace suponer que el periodo de estabilización del mismo se alcanzaría con valores máximos de estimulación, incluso superiores a los permitidos por el equipo utilizado.

El grado de CMV solo influyó en la duración del PSC cuando se utilizaba la intensidad de estímulo más elevada (90%), obteniéndose duraciones del PSC significativamente mayores cuando la CMV era máxima, lo que supone una cierta participación de los mecanismos propioceptivos en la generación del PSC. Este hallazgo difiere de lo encontrado por otros autores que no encontraron relación entre ambos parámetros con independencia de la intensidad de estímulo [239,264,293,296,297].

No nos consta la existencia de ningún estudio sistemático que investigue la influencia de la edad y/o el sexo de los individuos en la duración del PSC, aunque si se ha descrito una discreta tendencia a la disminución de su duración en los sujetos de edad más avanzada [293].

En nuestro estudio se ha valorado la duración del PSC con relación al género del individuo y la edad sin que se encontraran diferencias significativas en relación a ninguna de las dos variables.

El PSC puede ser dividido en dos partes por una actividad muscular de baja amplitud antes de recuperar la actividad muscular continua que puede dificultar la medición de la duración del mismo. Esta actividad ha recibido el nombre de “potencial excitatorio tardío” o “actividad intermedia” y fue descrita por Wilson y cols. en el año 1993 [283]. La latencia media de esta actividad fue de 87 ms, la cual es consistente con la esperada para un reflejo transcortical de larga latencia [298,299], que podría estar mediado por

fibras aferentes musculares de conducción rápida hasta la corteza sensitivo-motora y eferencia a través de la vía cortico espinal hasta la motoneurona alfa espinal.

Wilson y cols. en 1995 realizaron un estudio más sistematizado del “potencial excitatorio tardío” observando un aumento de su latencia y un descenso progresivo de su amplitud con el incremento de la intensidad de estímulo. El grado de CMV se relaciona directamente con la amplitud del “potencial excitatorio tardío” sin modificar su latencia. Estos hallazgos sugieren que esta respuesta represente un periodo de reducción de la inhibición probablemente secundario a una retroalimentación excitatoria aferente desde estructuras periféricas [291].

En el estudio de Wilson y cols. encuentran el “potencial excitatorio tardío” en un porcentaje del 100% de los individuos cuando utilizan intensidades de estímulo del 105% y 110% UMR, con disminución progresiva de su presencia según aumenta la intensidad, desapareciendo para intensidades del 140% UMR. El grado de activación muscular voluntaria no parece modificar la frecuencia de presentación de la respuesta [291].

En nuestro estudio, la frecuencia de presentación del “potencial excitatorio tardío” fue muy inferior a la encontrada por Wilson, oscilando entre el 16% y el 42,5%. A diferencia de lo descrito por estos autores se encontró una relación inversa entre la frecuencia de presentación y el grado de contracción voluntaria y una ausencia de relación con la intensidad de estímulo (Tabla 7.52).

Estas diferencias pueden ser justificadas por los diferentes rangos de intensidad de estímulo y grados de contracción utilizados en ambos estudios. En el estudio de Wilson y cols. el grado de contracción osciló entre el 5% y el 50% de la contracción máxima, mientras que en el nuestro se oscila entre el 25% y el 100%.

En el caso de la intensidad de estímulo es más difícil establecer el paralelismo ya que en el trabajo de Wilson y cols. la intensidad de estímulo se expresa como porcentaje del UMR y en nuestro caso como valores fijos del 50, 70 y 90% respectivamente de la máxima intensidad suministrada por el equipo. Aunque no es posible establecer un paralelismo preciso, el valor más bajo de intensidad utilizado en nuestro estudio correspondería aproximadamente al 130% UMR del trabajo de Wilson en el que la frecuencia de presentación del “potencial excitatorio tardío” era del 20%, valor muy próximo a la frecuencia del 24% observada en nuestro estudio.

PSC con doble estímulo

Como se ha comentado previamente, la utilización de un paradigma de doble estímulo con ISIs largos (Sp-Sp) permite valorar el curso temporal de los sistemas intracorticales excitatorios e inhibitorios a través de la medición del porcentaje de variación del PME test.

En este estudio se ha utilizado este paradigma de estímulo para valorar el porcentaje de variación de la duración del PSC tras el estímulo test respecto al obtenido en condiciones basales.

Como se puede observar en la figura 7.33, existe un aumento de la duración del PSC tras estímulo test hasta ISI=30 que declina progresivamente produciéndose un acortamiento del mismo para ISIs de 80 y 100 ms. La curva de variación del PSC se comporta de manera casi paralela a la de variación de la amplitud del PME. El estudio de regresión demuestra una elevada correlación entre el porcentaje de variación de la amplitud del PME y el del porcentaje de duración del PSC ($r=0,63$). Estos hallazgos fueron consistentes en todos los subgrupos del estudio sin que se encontraran diferencias entre géneros o entre los distintos grupos de edad.

Sólo conocemos un trabajo previo en el que se relacione el LICI con activación voluntaria y la duración del PSC en 7 individuos normales en el que encuentran resultados muy similares a los nuestros [265].

El aumento de la duración del PSC para ISIs comprendidos entre 15 y 30ms se piensa que es secundario a un aumento de la excitabilidad de los sistemas inhibitorios a nivel supraespinal [265,288].

La disminución de la duración del PSC observada en ISIs de 80 y 100ms según especulan Wu y cols. podría ser producida por mecanismos corticales y espinales. Según estos autores los “volleys” descendentes producidos por el estímulo test, serían de menor amplitud y activarían menos redes inhibitorias espinales induciendo un acortamiento del PSC. Una posible explicación a este fenómeno sería que la actividad inducida por el estímulo condicionante sobre las neuronas intracorticales inhibitorias se prolonga durante un tiempo relativamente prolongado produciendo una depresión parcial del contenido disponible del neurotransmisor GABA, responsable de la producción de los IPSPs. De este modo, un segundo estímulo produciría una menor cantidad de IPSPs y de menor amplitud [265,300].

El comportamiento paralelo del LICI con activación muscular voluntaria y del porcentaje de variación de la duración del PSC con doble estímulo sugiere que los mecanismos inhibitorios

implicados en su producción son los mismos o, al menos, parcialmente compartidos.

Grupo de edad avanzada

Se ha estudiado un grupo heterogéneo de individuos normales de edad avanzada, comprendida entre 66 y 82 años. Debido a las características de sus componentes se realizó una exploración restringida, tanto en el número de técnicas (estimulación pareada en reposo para ISIs cortos y largos), como en el número de intervalos, utilizados.

Este grupo de individuos fue el control normal de un estudio que se realizó para valorar posibles cambios de la excitabilidad cortical en pacientes con deterioro cognitivo mínimo [301].

El interés de incluirlo ahora es mostrar que, aún en este rango de edad, los distintos periodos de inhibición y facilitación (SICI, ICF y LICI) están claramente definidos, y son de características equiparables a los de los más jóvenes. Esta técnica de estimulación pareada, puede ser utilizada para valorar la excitabilidad cortical, incluso, en individuos ancianos.

La publicación de estos datos tiene un interés adicional por la dificultad que implica encontrar valores normativos en este rango de edad y su eventual utilidad como grupo control de estudios realizados en grupos de edades avanzadas.

9.- Conclusiones

9.- Conclusiones

1. La **bobina circular** es válida para la valoración de la excitabilidad cortical con EMT. La utilización de esta bobina simplifica los métodos de evaluación y facilita el acceso a estas técnicas a un mayor número de laboratorios.
2. La **edad y el sexo** de los individuos no influyen en ninguno de los parámetros de excitabilidad cortical evaluados con excepción del LICI para ISI_{100} . En este intervalo se observa una disminución del porcentaje de inhibición en los mayores de 50 años como expresión de un probable deterioro de los mecanismos dependientes de receptores GABA-B presinápticos en relación al envejecimiento.
3. Para el cálculo de las curvas de excitabilidad cortical recomendamos el uso de la **amplitud del PME** en lugar del área. La medición de la amplitud se realiza con mayor facilidad y no se han encontrado diferencias estadísticas con respecto al área.
4. La asimetría interhemisférica del **UMR** en un individuo aislado no es un método válido para determinar la dominancia hemisférica.
5. El **SICI** es un periodo de inhibición intenso y duradero que está presente en todos los individuos sanos para ISIs comprendidos entre 1 y 6 ms (en el 95% de los casos se prolonga durante 2 o más intervalos). El intervalo más adecuado para evaluar el SICI es el de 2 ms, desaconsejando el uso de los ISI_6 e ISI_8 .
6. Respecto al **ICF**, recomendamos el uso de intensidades de S_1 muy próximas al UMR o superiores, para los intervalos que lo permitan. Desaconsejamos el uso del paradigma de exploración habitual ($S_1 = 80\%$ UMR y $S_2 = 120\%$ UMR), los motivos para esta afirmación son los siguientes:
 1. El protocolo Sb/Sp sólo consigue facilitación en el 72,5% de los individuos frente al 100% del Sp/Sp.
 2. Con el protocolo Sb/Sp aumenta la irregularidad de la respuesta y la variabilidad interindividual del ICF.
 3. El protocolo Sb/Sp no valora en su totalidad el intervalo de facilitación, que con el uso de un protocolo Sp/Sp se prolonga hasta los 40 ms.
 4. La intensidad de la facilitación es mayor con el protocolo Sp/Sp.
7. El **LICI** es un periodo de inhibición intenso y duradero que está presente en el 100% de los individuos para ISIs comprendidos entre 50 y 500 ms (en el 97,5% de los casos se prolonga durante 2 o más intervalos). El intervalo más adecuado para evaluar el LICI es ISI_{100} .
8. La **CMV** disminuye la presencia, intensidad, y duración del **ICF** y el **LICI** por probable saturación de los mecanismos facilitatorios en el ICF e interferencia con los inhibitorios en el caso del LICI.
9. Respecto al **PSC**:
 1. Recomendamos la utilización de valores elevados de intensidad de estímulo (90%) y de la CMV (100%). Estos parámetros son los que permiten obtener un PSC de mayor duración y con menor porcentaje de presentación de actividad intermedia.
 2. La **curva de variabilidad del PSC** con doble estímulo es paralela a la del LICI lo que sugiere mecanismos de producción comunes en ambos fenómenos.
10. Los métodos de estimulación pareada pueden ser utilizados de manera fiable en sujetos de más de 60 años.

A pesar de su gran potencialidad, las técnicas de valoración de la excitabilidad cortical se utilizan de manera muy restringida. Entre los factores que limitan su uso se encuentran la necesidad de instrumentación específica y la gran heterogeneidad de los estudios, tanto en métodos como en resultados.

Los resultados normativos obtenidos en este estudio, con un método simplificado de exploración mediante el uso de la bobina circular y una sistematización metodológica cuidadosa, pueden colaborar positivamente en la ampliación del uso de estas técnicas en el ámbito clínico.

10.- Bibliografía

10.- Bibliografía

1. Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet* 1985;325:1106-7.
2. Piccolino M. Animal electricity and the birth of electrophysiology: the legacy of Luigi Galvani. *Brain research bulletin* 1998;46:381-407.
3. Galvani L. De viribus electricitatis in motu musculari commentarius: Ex Typographia Instituti Scientiarum Bologna; 1791.
4. Aldini G. Essai théorique et expérimentale sur le galvanisme: De l'imprimerie de Fournier Fils; 1804.
5. Bernardi W. The controversy over animal electricity in 18th-century Italy: Galvani, Volta, and others]. *Revue d'histoire des sciences* 2001;54:53-70.
6. Altura media española. Instituto Nacional de Estadística. 2001. at <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t25/p442/e01/10/&file=02005.px&type=pcaxis.>)
7. Steinle F. ¿Experimentos románticos? El caso de la electricidad. In: Ordóñez J, Montesinos J, Toledo S, eds. *Ciencia y romanticismo*, 2002. España: Fundación Canaria Orotava; 2003:207-28.
8. Oersted H.C. Nouvelles expériences électro-magnétiques. *Journal de physique* 1820;91:78-80.
9. Chatterjee S. Michael Faraday: Discovery of electromagnetic induction. *Resonance* 2002;7:35-45.
10. Faraday M. Experimental Researches in Electricity. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 1832;122:125-62.
11. Jewett F.B. The Faraday centenary. *Bell system technical journal* 1931;10:iii-vii.
12. Berkson W. *Fields of Force: The Development of a World View from Faraday to Einstein*: Routledge and K. Paul; 1974.
13. d'Arsonval A. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *CR Soc Biol* 1896;2:450-1.
14. Geddes L. History of magnetic stimulation of the nervous system. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society* 1991;8:3.
15. Beer B. Über das Auftreten einer objectiven Lichtempfindung in magnetischen Felde. *Klinische Wochenschrift* 1902;15:108-9.
16. George M.S. Stimulating the brain. *Scientific American* 2003.
17. Thompson S.P. A Physiological Effect of an Alternating Magnetic Field. *Proceedings of the Royal Society of London Series B, Containing Papers of a Biological Character* 1910;82:396-8.
18. Dunlap K. Visual sensations from the alternating magnetic field. *Science* 1911;33:68-71.
19. Magnusson C., Stevens H. Visual sensations caused by changes in the strength of a magnetic field. *American Journal of Physiology--Legacy Content* 1911;29:124-36.
20. Magnusson C.E., Stevens H.C. Visual sensations caused by a magnetic field. *Philosophical Magazine Series 6* 1914;28:188-207.
21. Walsh G., Barlow H., Kohn H.I. Magnetic stimulation of the human retina. *Fed Proc* 1946;5:110.
22. Barlow H.B., Kohn H.I., Walsh E.G. Visual sensations aroused by magnetic fields. *American Journal of Physiology--Legacy Content* 1947;148:372-5.

23. Kolin A., Brill N.Q., Broberg P.J. Stimulation of irritable tissues by means of an alternating magnetic field. 1959: Royal Society of Medicine. p. 251-3.
24. Bickford R.G., Fremming B. Neuronal stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. 1965. p. 94.
25. Barker A.T., Brown B.H., Freeston I.L. Determination of the distribution of conduction velocities in human nerve trunks. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 1979;76-81.
26. Polson M.J.R., Barker A., Freeston I. Stimulation of nerve trunks with time-varying magnetic fields. *Medical and Biological Engineering and Computing* 1982;20:243-4.
27. Merton P.A., Morton H.B., Hill D.K., Marsden C.D. Scope of a technique for electrical stimulation of human brain, spinal cord, and muscle. *The Lancet* 1982;320:597-600.
28. Barker A., Freeston I., Jalinous R., Jarratt J. Motor responses to non-invasive brain stimulation in clinical practice. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1985;61:S70.
29. Barker A.T., Freeston I.L., Jalinous R., Jarratt J.A. Clinical evaluation of conduction time measurements in central motor pathways using magnetic stimulation of human brain. *The Lancet* 1986;327:1325-6.
30. Cowan J., Dick J., Day B., Rothwell J., Thompson P., Marsden C. Abnormalities in central motor pathway conduction in multiple sclerosis. *The Lancet* 1984;324:304-7.
31. Hovey C., Jalinous R. *The Guide to Magnetic Stimulation*. Whitland, UK: The Magstim Company 2006.
32. Thielscher A., Kammer T. Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and efficiency. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1697-708.
33. Zangen A., Roth Y., Voller B., Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol* 2005;116:775-9.
34. Ruohonen J., Ilmoniemi R.J. Basic physics and design of transcranial magnetic stimulation devices and coils. In: Hallett M, Chokroverty S, eds. *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. 2nd ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier Butterworth-Heinemann; 2005:17-30.
35. Epstein C.M. Electromagnetism. In: Wassermann E, Epstein CM, Ziemann U, eds. *Oxford handbook of transcranial stimulation*: Oxford University Press; 2008.
36. Miranda P., Faria P., Hallett M. What does the ratio of injected current to electrode area tell us about tDCS efficacy? *Brain Stimul* 2008;1:269.
37. Brasil-Neto J.P., Cohen L.G., Panizza M., Nilsson J., Roth B.J., Hallett M. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *Journal of clinical neurophysiology* 1992;9:132-6.
38. Mills K., Boniface S., Schubert M. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1992;85:17-21.
39. Gatter K., Sloper J., Powell T. The intrinsic connections of the cortex of area 4 of the monkey. *Brain: a journal of neurology* 1978;101:513.
40. Marin-Padilla M. Prenatal and early postnatal ontogenesis of the human motor cortex: a Golgi study. I. The sequential development of the cortical layers. *Brain Research* 1970;23:167-83.
41. Hill A.C., Davey N.J., Kennard C. Current orientation induced by magnetic stimulation influences a cognitive task. *Neuroreport* 2000;11:3257-9.

42. Kammer T., Beck S., Erb M., Grodd W. The influence of current direction on phosphene thresholds evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* 2001;112:2015-21.
43. Kammer T., Vorwerk M., Herrnberger B. Anisotropy in the visual cortex investigated by neuronavigated transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage* 2007;36:313-21.
44. Meyer B., Diehl R., Steinmetz H., Britton T., Benecke R. Magnetic stimuli applied over motor and visual cortex: influence of coil position and field polarity on motor responses, phosphenes, and eye movements. *Electroencephalography and clinical neurophysiology Supplement* 1990;43:121-34.
45. Kernell D., Chien-Ping W. Responses of the pyramidal tract to stimulation of the baboon's motor cortex. *The Journal of physiology* 1967;191:653-72.
46. Patton H.D., Amassian V.E. Single-and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *Journal of Neurophysiology* 1954;17:345-63.
47. Di Lazzaro V., Ziemann U., Lemon R.N. State of the art: physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimulation* 2008;1:345-62.
48. Adrian E.D., Moruzzi G. Impulses in the pyramidal tract. *The Journal of physiology* 1939;97:153.
49. Amassian V.E., Stewart M., Quirk G.J., Rosenthal J.L. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery* 1987;20:74-93.
50. Di Lazzaro V., Profice P., Ranieri F., y cols. I-wave origin and modulation. *Brain Stimulation* 2012;5:512-25.
51. Berardelli A., Inghilleri M., Cruccu G., Manfredi M. Descending volley after electrical and magnetic transcranial stimulation in man. *Neuroscience letters* 1990;112:54-8.
52. Burke D., Hicks R., Gandevia S., Stephen J., Woodforth I., Crawford M. Direct comparison of corticospinal volleys in human subjects to transcranial magnetic and electrical stimulation. *The Journal of physiology* 1993;470:383-93.
53. Thompson P., Day B., Crockard H., y cols. Intra-operative recording of motor tract potentials at the cervico-medullary junction following scalp electrical and magnetic stimulation of the motor cortex. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1991;54:618-23.
54. Di Lazzaro V., Oliviero A., Pilato F., y cols. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clinical Neurophysiology* 2004;115:255-66.
55. Nakamura H., Kitagawa H., Kawaguchi Y., Tsuji H. Direct and indirect activation of human corticospinal neurons by transcranial magnetic and electrical stimulation. *Neuroscience Letters* 1996;210:45-8.
56. Amassian V.E., Eberle L., Maccabee P.J., Cracco R.Q. Modelling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fiber bending in excitation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1992;85:291-301.
57. Di Lazzaro V., Oliviero A., Profice P., y cols. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial electrical stimulation over the motor cortex hand area in conscious humans. *Experimental Brain Research* 1999;124:525-8.
58. Di Lazzaro V., Restuccia D., Oliviero A., y cols. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *The Journal of Physiology* 1998;508:625-33.
59. Di Lazzaro V., Oliviero A., Saturno E., y cols. The effect on corticospinal volleys

- of reversing the direction of current induced in the motor cortex by transcranial magnetic stimulation. *Experimental brain research* 2001;138:268-73.
60. Sakai K., Ugawa Y., Terao Y., Hanajima R., Furubayashi T., Kanazawa I. Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil. *Experimental Brain Research* 1997;113:24-32.
61. Di Lazzaro V., Oliviero A., Pilato F., y cols. Descending volleys evoked by transcranial magnetic stimulation of the brain in conscious humans: effects of coil shape. *Clinical neurophysiology* 2002;113:114-9.
62. Di Lazzaro V., Oliviero A., Profice P., y cols. The diagnostic value of motor evoked potentials. *Clinical neurophysiology* 1999;110:1297-307.
63. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 2007;55:187-99.
64. Kobayashi M., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet Neurology* 2003;2:145-56.
65. Cantello R. Applications of transcranial magnetic stimulation in movement disorders. *Journal of clinical neurophysiology* 2002;19:272-93.
66. Ziemann U. TMS and drugs. *Clinical neurophysiology* 2004;115:1717-29.
67. Ziemann U., Chen R., Cohen L.G., Hallett M. Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology* 1998;51:1320-4.
68. Ziemann U., Lönnecker S., Steinhoff B., Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Annals of neurology* 1996;40:367-78.
69. Ziemann U., Rothwell J.C., Ridding M.C. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *The Journal of physiology* 1996;496:873-81.
70. Di Lazzaro V., Oliviero A., Meglio M., y cols. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology* 2000;111:794-9.
71. Ferbert A., Priori A., Rothwell J.C., Day B.L., Colebatch J.G., Marsden C.D. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992;453:525-46.
72. Deletis V., Schild J., Beric A., Dimitrijevic M. Facilitation of motor evoked potentials by somatosensory afferent stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1992;85:302-10.
73. Tokimura H., Di Lazzaro V., Tokimura Y., y cols. Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. *J Physiol* 2000;523 Pt 2:503-13.
74. Di Lazzaro V., Oliviero A., Profice P., y cols. Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracortical circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2000;135:455-61.
75. Di Lazzaro V., Oliviero A., Tonali P.A., y cols. Noninvasive in vivo assessment of cholinergic cortical circuits in AD using transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 2002;59:392-7.
76. Di Lazzaro V., Oliviero A., Saturno E., y cols. Effects of lorazepam on short latency afferent inhibition and short latency intracortical inhibition in humans. *J Physiol* 2005;564:661-8.
77. Nardone R., Florio I., Lochner P., Tezzon F. Cholinergic cortical circuits in Parkinson's disease and in progressive supranuclear palsy: a transcranial magnetic stimulation study. *Experimental brain research* 2005;163:128-31.

78. Di Lazzaro V., Pilato F., Dileone M., y cols. In vivo functional evaluation of central cholinergic circuits in vascular dementia. *Clin Neurophysiol* 2008;119:2494-500.
79. Chen R., Lozano A.M., Ashby P. Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation evidence from epidural recordings. *Experimental brain research* 1999;128:539-42.
80. Werhahn K.J., Kunesch E., Noachtar S., Benecke R., Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *The Journal of Physiology* 1999;517:591-7.
81. Wassermann E.M., McShane L.M., Hallett M., Cohen L.G. Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1992;85:1-8.
82. Amassian V.E., Cracco R.Q., Maccabee P.J., Cracco J.B., Rudell A., Eberle L. Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1989;74:458-62.
83. Corthout E., Uttl B., Walsh V., Hallett M., Cowey A. Timing of activity in early visual cortex as revealed by transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* 1999;10:2631-4.
84. Mull B.R., Seyal M. Transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex impairs working memory. *Clinical Neurophysiology* 2001;112:1672-5.
85. Pascual-Leone A., Gates J.R., Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1991;41:697-702.
86. Pascual-Leone A., Walsh V., Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience--virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10:232-7.
87. Chen R., Classen J., Gerloff C., y cols. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;48:1398-403.
88. Pascual-Leone A., Valls-Solé J., Wassermann E.M., Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117:847-58.
89. Lefaucheur J.-P., André-Obadia N., Antal A., y cols. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*.
90. Hirshberg L.M., Chiu S., Frazier J.A. Emerging brain-based interventions for children and adolescents: overview and clinical perspective. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America* 2005;14:1-19.
91. Wassermann E.M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1998;108:1-16.
92. Rossi S., Hallett M., Rossini P.M., Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120:2008-39.
93. Kujirai T., Caramia M.D., Rothwell J.C., y cols. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501-19.
94. Groppa S., Oliviero A., Eisen A., y cols. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2012;123:858-82.

95. Abbruzzese G., Trompetto C. Clinical and research methods for evaluating cortical excitability. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:307-21.
96. de Noordhout A.M., Pepin J.-L., Schoenen J., Delwaide P. Percutaneous magnetic stimulation of the motor cortex in migraine. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1992;85:110-5.
97. Di Lazzaro V., Restuccia D., Molinari M., y cols. Excitability of the motor cortex to magnetic stimulation in patients with cerebellar lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1994;57:108-10.
98. Reutens D.C., Berkovic S.F. Increased cortical excitability in generalised epilepsy demonstrated with transcranial magnetic stimulation. *The Lancet* 1992;339:362-3.
99. Reutens D.C., Puce A., Berkovic S.F. Cortical hyperexcitability in progressive myoclonus epilepsy A study with transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1993;43:186-.
100. Rossini P., Barker A., Berardelli A., y cols. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1994;91:79-92.
101. Awiszus F. TMS and threshold hunting. *Supplements to Clinical neurophysiology* 2003;56:13-23.
102. Tranulis C., Gueguen B., Pham-Scottet A., y cols. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: comparison of three estimation methods. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 2006;36:1-7.
103. Rothwell J., Hallett M., Berardelli A., Eisen A., Rossini P., Paulus W. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography and clinical neurophysiology Supplement* 1998;52:97-103.
104. Schutter D.J., Van Honk J. A standardized motor threshold estimation procedure for transcranial magnetic stimulation research. *The journal of ECT* 2006;22:176-8.
105. Mills K.R., Nithi K.A. Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. *Muscle & nerve* 1997;20:570-6.
106. Taylor M.M., Creelman C.D. PEST: Efficient estimates on probability functions. *The Journal of the Acoustical Society of America* 1967;41:782-7.
107. Mishory A., Molnar C., Koola J., y cols. The maximum-likelihood strategy for determining transcranial magnetic stimulation motor threshold, using parameter estimation by sequential testing is faster than conventional methods with similar precision. *The journal of ECT* 2004;20:160-5.
108. Borckardt J.J., Nahas Z., Koola J., George M.S. Estimating resting motor thresholds in transcranial magnetic stimulation research and practice: a computer simulation evaluation of best methods. *The journal of ECT* 2006;22:169-75.
109. Qi F., Wu A.D., Schweighofer N. Fast estimation of transcranial magnetic stimulation motor threshold. *Brain stimulation* 2011;4:50-7.
110. Awiszus F. Fast estimation of transcranial magnetic stimulation motor threshold: is it safe? *Brain stimulation* 2011;4:58-9.
111. Pridmore S., Fernandes Filho J.A., Nahas Z., Liberatos C., George M.S. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: a comparison of a neurophysiological method and a visualization of movement method. *The journal of ECT* 1998;14:25-7.

112. Westin G.G., Bassi B.D., Lisanby S.H., Luber B. Determination of motor threshold using visual observation overestimates transcranial magnetic stimulation dosage: Safety implications. *Clinical Neurophysiology* 2014;125:142-7.
113. Conforto A.B., Z'Graggen W.J., Kohl A.S., Rösler K.M., Kaelin-Lang A. Impact of coil position and electrophysiological monitoring on determination of motor thresholds to transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* 2004;115:812-9.
114. Hanajima R., Wang R., Nakatani-Enomoto S., y cols. Comparison of different methods for estimating motor threshold with transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* 2007;118:2120-2.
115. Siebner H.R., Ziemann U. What is the threshold for developing and applying optimized procedures to determine the corticomotor threshold? *Clinical Neurophysiology* 2014;125:1-2.
116. Wassermann E. Individual differences in the response to transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. In: Hallet M, Chokroverty S, eds. *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Second ed. Philadelphia: Elsevier. Butterworth-Heinemann; 2005:303-9.
117. Wassermann E.M. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clinical Neurophysiology* 2002;113:1165-71.
118. Kammer T., Beck S., Thielscher A., Laubis-Herrmann U., Topka H. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clinical Neurophysiology* 2001;112:250-8.
119. Rudiak D., Marg E. Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1994;93:358-71.
120. McConnell K.A., Nahas Z., Shastri A., y cols. The transcranial magnetic stimulation motor threshold depends on the distance from coil to underlying cortex: a replication in healthy adults comparing two methods of assessing the distance to cortex. *Biological Psychiatry* 2001;49:454-9.
121. Kozel F.A., Nahas Z., Molloy M., y cols. How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2000;12:376-84.
122. Stokes M.G., Chambers C.D., Gould I.C., y cols. Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* 2007;118:1617-25.
123. Kauranen K., Vanharanta H. Influences of aging, gender, and handedness on motor performance of upper and lower extremities. *Perceptual and motor skills* 1996;82:515-25.
124. Smith C.D., Umberger G., Manning E., y cols. Critical decline in fine motor hand movements in human aging. *Neurology* 1999;53:1458-.
125. Coppi E., Houdayer E., Chieffo R., y cols. Age-related changes in motor cortical representation and interhemispheric interactions: a transcranial magnetic stimulation study. *Frontiers in aging neuroscience* 2014;6.
126. Oliviero A., Profice P., Tonali P.A., y cols. Effects of aging on motor cortex excitability. *Neuroscience Research* 2006;55:74-7.
127. Bashir S., Perez J.M., Horvath J.C., y cols. Differential effects of motor cortical excitability and plasticity in young and old individuals: a Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) study. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2014;6:111.

- 128.** Macdonell R., Shapiro B., Chiappa K., y cols. Hemispheric threshold differences for motor evoked potentials produced by magnetic coil stimulation. *Neurology* 1991;41:1441-.
- 129.** Oldfield R.C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-113.
- 130.** Triggs W.J., Calvanio R., Macdonell R.A., Cros D., Chiappa K.H. Physiological motor asymmetry in human handedness: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Brain research* 1994;636:270-6.
- 131.** Triggs W.J., Subramaniam B., Rossi F. Hand preference and transcranial magnetic stimulation asymmetry of cortical motor representation. *Brain Research* 1999;835:324-9.
- 132.** Civardi C., Cavalli A., Naldi P., Varrasi C., Cantello R. Hemispheric asymmetries of cortico-cortical connections in human hand motor areas. *Clinical Neurophysiology* 2000;111:624-9.
- 133.** Davidson T., Tremblay F. Hemispheric Differences in Corticospinal Excitability and in Transcallosal Inhibition in Relation to Degree of Handedness. *PloS one* 2013;8:e70286.
- 134.** Geschwind N., Galaburda A.M. Cerebral lateralization: Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Archives of neurology* 1985;42:428-59.
- 135.** Meyer B.-U., Britton T., Kloten H., Steinmetz H., Benecke R. Coil placement in magnetic brain stimulation related to skull and brain anatomy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1991;81:38-46.
- 136.** Yakovlev P., Rakic P. Patterns of decussation of bulbar pyramids and distribution of pyramidal tracts on two sides of the spinal cord. *Trans Am Neurol Assoc* 1966;91:366-7.
- 137.** Nathan P., Smith M., Deacon P. The Corticospinal Tracts in Man Course and Location of Fibres at Different Segmental Levels. *Brain* 1990;113:303-24.
- 138.** Kertesz A., Geschwind N. Patterns of pyramidal decussation and their relationship to handedness. *Archives of Neurology* 1971;24:326-32.
- 139.** Hammond G. Correlates of human handedness in primary motor cortex: a review and hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2002;26:285-92.
- 140.** Classen J., Liepert J., Wise S.P., Hallett M., Cohen L.G. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *Journal of neurophysiology* 1998;79:1117-23.
- 141.** Pascual Leone A. The brain that plays music and is changed by it. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001;930:315-29.
- 142.** Pascual-Leone A., Dang N., Cohen L.G., Brasil-Neto J.P., Cammarota A., Hallett M. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *Journal of neurophysiology* 1995;74:1037-.
- 143.** Clark B.C., Manini T.M. Sarcopenia & dynapenia. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2008;63:829-34.
- 144.** Frontera W.R., Hughes V.A., Lutz K.J., Evans W.J. A cross-sectional study of muscle strength and mass in 45-to 78-yr-old men and women. *J Appl Physiol* 1991;71:644-50.
- 145.** Goble D.J., Coxon J.P., Van Impe A., De Vos J., Wenderoth N., Swinnen S.P. The neural control of bimanual movements in the elderly: Brain regions exhibiting age-related increases in activity, frequency-induced neural modulation, and task-specific compensatory recruitment. *Human brain mapping* 2010;31:1281-95.

146. Heise K.-F., Zimerman M., Hoppe J., Gerloff C., Wegscheider K., Hummel F.C. The aging motor system as a model for plastic changes of GABA-mediated intracortical inhibition and their behavioral relevance. *The Journal of Neuroscience* 2013;33:9039-49.
147. List J., Kùbke J.C., Lindenberg R., y cols. Relationship between excitability, plasticity and thickness of the motor cortex in older adults. *Neuroimage* 2013;83:809-16.
148. Seidler R.D., Bernard J.A., Burutolu T.B., y cols. Motor control and aging: links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2010;34:721-33.
149. McGregor K.M., Craggs J.G., Benjamin M.L., Crosson B., White K.D. Age-related changes in motor control during unimanual movements. *Brain imaging and behavior* 2009;3:317-31.
150. Riecker A., Gröschel K., Ackermann H., Steinbrink C., Witte O., Kastrup A. Functional significance of age-related differences in motor activation patterns. *Neuroimage* 2006;32:1345-54.
151. Eisen A., Entezari-Taher M., Stewart H. Cortical projections to spinal motoneurons Changes with aging and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1996;46:1396-.
152. Ward N., Frackowiak R. Age-related changes in the neural correlates of motor performance. *Brain* 2003;126:873-88.
153. Rossini P., Desiato M., Caramia M. Age-related changes of motor evoked potentials in healthy humans: non-invasive evaluation of central and peripheral motor tracts excitability and conductivity. *Brain research* 1992;593:14-9.
154. Kossev A.R., Schrader C., Däuper J., Dengler R., Rollnik J.D. Increased intracortical inhibition in middle-aged humans; a study using paired-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters* 2002;333:83-6.
155. Opie G.M., Semmler J.G. Age-related Differences in Short-and Long-interval Intracortical Inhibition in a Human Hand Muscle. *Brain stimulation* 2014;7:665-72.
156. Pitcher J.B., Ogston K.M., Miles T.S. Age and sex differences in human motor cortex input-output characteristics. *The Journal of physiology* 2003;546:605-13.
157. Smith A.E., Sale M.V., Higgins R.D., Wittert G.A., Pitcher J.B. Male human motor cortex stimulus-response characteristics are not altered by aging 2011.
158. Peinemann A., Lehner C., Conrad B., Siebner H.R. Age-related decrease in paired-pulse intracortical inhibition in the human primary motor cortex. *Neuroscience Letters* 2001;313:33-6.
159. Furby A., Bourriez J., Jacquesson J., Mounier-Vehier F., Guieu J. Motor evoked potentials to magnetic stimulation: technical considerations and normative data from 50 subjects. *Journal of neurology* 1992;239:152-6.
160. Ghezzi A., Callea L., Zaffaroni M., Zibetti A., Montanini R. Study of central and peripheral motor conduction in normal subjects. *Acta neurologica scandinavica* 1991;84:503-6.
161. Livingston S.C., Goodkin H.P., Ingersoll C.D. The influence of gender, hand dominance, and upper extremity length on motor evoked potentials. *Journal of clinical monitoring and computing* 2010;24:427-36.
162. McComas A.J. Motor-unit estimation: the beginning. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1995;12:560-4.
163. Magistris M., Rösler K., Truffert A., Myers J. Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor

- evoked potentials. *Brain* 1998;121:437-50.
- 164.** Hess C., Mills K., Murray N., Schrieffer T. Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis. *Annals of neurology* 1987;22:744-52.
- 165.** van der Kamp W., Zwinderman A.H., Ferrari M.D., van Dijk J.G. Cortical excitability and response variability of transcranial magnetic stimulation. *Journal of clinical neurophysiology* 1996;13:164-71.
- 166.** Rösler K.M., Petrow E., Mathis J., Arányi Z., Hess C.W., Magistris M.R. Effect of discharge desynchronization on the size of motor evoked potentials: an analysis. *Clinical neurophysiology* 2002;113:1680-7.
- 167.** Z'graggen W., Humm A., Durisch N., Magistris M., Rösler K. Repetitive spinal motor neuron discharges following single transcranial magnetic stimuli: a quantitative study. *Clinical neurophysiology* 2005;116:1628-37.
- 168.** Berardelli A., Inghilleri M., Rothwell J., Cruccu G., Manfredi M. Multiple firing of motoneurons is produced by cortical stimulation but not by direct activation of descending motor tracts. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1991;81:240-2.
- 169.** Day B., Rothwell J., D Thompson P., y cols. Motor cortex stimulation in intact man 2. Multiple descending volleys. *Brain* 1987;110:1191-209.
- 170.** Kiers L., Clouston P., Chiappa K., Cros D. Assessment of cortical motor output: compound muscle action potential versus twitch force recording. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control* 1995;97:131-9.
- 171.** Chu N.-S. Motor evoked potentials with magnetic stimulation: correlations with height. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1989;74:481-5.
- 172.** Toleikis J., Sloan T., Ronai A. Optimal transcranial magnetic stimulation sites for the assessment of motor function. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1991;81:443-9.
- 173.** Andersen B., Rösler K.M., Lauritzen M. Nonspecific facilitation of responses to transcranial magnetic stimulation. *Muscle & nerve* 1999;22:857-63.
- 174.** Hess C., Mills K., Murray N. Magnetic stimulation of the human brain: facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee. *Neuroscience letters* 1986;71:235-40.
- 175.** Kischka U., Fajfr R., Fellenberg T., Hess C.W. Facilitation of motor evoked potentials from magnetic brain stimulation in man: a comparative study of different target muscles. *Journal of clinical neurophysiology* 1993;10:505-12.
- 176.** Ravnborg M., Blinkenberg M., Dahl K. Standardization of facilitation of compound muscle action potentials evoked by magnetic stimulation of the cortex. Results in healthy volunteers and in patients with multiple sclerosis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1991;81:195-201.
- 177.** Ugawa Y., Uesaka Y., Terao Y., Hanajima R., Kanazawa I. Magnetic stimulation of corticospinal pathways at the foramen magnum level in humans. *Annals of neurology* 1994;36:618-24.
- 178.** Day B., Dressler D., De Noordhout A.M., y cols. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *The Journal of Physiology* 1989;412:449-73.
- 179.** Maertens De Noordhout A., Rothwell J., Day B., Thompson P., Delwaide P., Marsden C. La stimulation percutanée

- électrique et magnétique du cortex moteur chez l'homme. Aspects physiologiques et applications cliniques. *Revue neurologique* 1989;145:1-15.
- 180.** Kiers L., Fernando B., Tomkins D. Facilitatory effect of thinking about movement on magnetic motor-evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control* 1997;105:262-8.
- 181.** Izumi S., Findley T., Ikai T., Andrews J., Daum M., Chino N. Facilitatory effect of thinking about movement on motor-evoked potentials to transcranial magnetic stimulation of the brain. *American journal of physical medicine & rehabilitation/Association of Academic Physiatrists* 1995;74:207.
- 182.** Pascual-Leone A., Cohen L.G., Hallett M. Cortical map plasticity in humans. *Trends in neurosciences* 1992;15:13-4.
- 183.** Pascual-Leone A., Grafman J., Hallett M. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 1994;263:1287-9.
- 184.** Pereon Y., Genet R., Guihéneuc P. Facilitation of motor evoked potentials: timing of Jendrassik maneuver effects. *Muscle & nerve* 1995;18:1427-32.
- 185.** Chen R., Tam A., Bütefisch C., y cols. Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology* 1998;80:2870-81.
- 186.** Ilić T.V., Meintzschel F., Cleff U., Ruge D., Kessler K.R., Ziemann U. Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *The Journal of physiology* 2002;545:153-67.
- 187.** Peurala S.H., M Müller-Dahlhaus J.F., Arai N., Ziemann U. Interference of short-interval intracortical inhibition (SICI) and short-interval intracortical facilitation (SICF). *Clinical Neurophysiology* 2008;119:2291-7.
- 188.** Di Lazzaro V., Oliviero A., Profice P., y cols. Direct recordings of descending volleys after transcranial magnetic and electric motor cortex stimulation in conscious humans. *Electroencephalography and clinical neurophysiology Supplement* 1998;51:120-6.
- 189.** Di Lazzaro V., Oliviero A., Profice P., y cols. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control* 1998;109:397-401.
- 190.** Claus D., Weis M., Jahnke U., Plewe A., Brunhölzl C. Corticospinal conduction studied with magnetic double stimulation in the intact human. *Journal of the neurological sciences* 1992;111:180-8.
- 191.** Krnjević K., Randić M., Straughan D. An inhibitory process in the cerebral cortex. *The Journal of physiology* 1966;184:16-48.
- 192.** Krnjević K., Randić M., Straughan D. Nature of a cortical inhibitory process. *The Journal of physiology* 1966;184:49-77.
- 193.** Krnjević K., Randić M., Straughan D. Pharmacology of cortical inhibition. *The Journal of physiology* 1966;184:78-105.
- 194.** Shimizu T., Filippi M., Palmieri M., y cols. Modulation of intracortical excitability for different muscles in the upper extremity: paired magnetic stimulation study with focal versus non-focal coils. *Clinical neurophysiology* 1999;110:575-81.
- 195.** Abbruzzese G., Assini A., Buccolieri A., Schieppati M., Trompetto C. Comparison of intracortical inhibition and facilitation in distal and proximal arm muscles in humans. *The Journal of physiology* 1999;514:895-903.

196. Badawy R.A.B., Tarletti R., Mula M., Varrasi C., Cantello R. The routine circular coil is reliable in paired-TMS studies. *Clinical Neurophysiology* 2011;122:784-8.
197. Kossev A.R., Siggelkow S., Dengler R., Rollnik J.D. Intracortical inhibition and facilitation in paired-pulse transcranial magnetic stimulation: effect of conditioning stimulus intensity on sizes and latencies of motor evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 2003;20:54-8.
198. Orth M., Snijders A.H., Rothwell J.C. The variability of intracortical inhibition and facilitation. *Clinical Neurophysiology* 2003;114:2362-9.
199. Chen R., Garg R. Facilitatory I wave interaction in proximal arm and lower limb muscle representations of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology* 2000;83:1426-34.
200. Tokimura H., Ridding M., Tokimura Y., Amassian V., Rothwell J.C. Short latency facilitation between pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control* 1996;101:263-72.
201. Ziemann U., Tergau F., Wassermann E.M., Wischer S., Hildebrandt J., Paulus W. Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *The Journal of Physiology* 1998;511:181-90.
202. Ortu E., Deriu F., Suppa A., Tolu E., Rothwell J.C. Effects of volitional contraction on intracortical inhibition and facilitation in the human motor cortex. *J Physiol* 2008;586:5147-59.
203. Shirota Y., Hamada M., Terao Y., y cols. Influence of short-interval intracortical inhibition on short-interval intracortical facilitation in human primary motor cortex. *J Neurophysiol* 2010;104:1382-91.
204. Nakamura H., Kitagawa H., Kawaguchi Y., Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *The Journal of physiology* 1997;498:817-23.
205. Di Lazzaro V., Restuccia D., Oliviero A., y cols. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Experimental Brain Research* 1998;119:265-8.
206. Di Lazzaro V., Pilato F., Oliviero A., y cols. Origin of facilitation of motor-evoked potentials after paired magnetic stimulation: direct recording of epidural activity in conscious humans. *J Neurophysiol* 2006;96:1765-71.
207. Ni Z., Gunraj C., Wagle-Shukla A., y cols. Direct demonstration of inhibitory interactions between long interval intracortical inhibition and short interval intracortical inhibition. *J Physiol* 2011;589:2955-62.
208. Ziemann U., Rothwell J.C., Ridding M.C. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 1996;496 (Pt 3):873-81.
209. Di Lazzaro V., Ziemann U. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Frontiers in neural circuits* 2013;7.
210. Krnjevic K. GABA-mediated inhibitory mechanisms in relation to epileptic discharges. *Basic Mechanisms of Neuronal Hyperexcitability*, Alan R Liss, New York 1983:249-80.
211. Ziemann U., Lönnecker S., Steinhoff B.J., Paulus W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Experimental Brain Research* 1996;109:127-35.
212. Florian J., Müller-Dahlhaus M., Liu Y., Ziemann U. Inhibitory circuits and the nature of their interactions in the human motor cortex—a pharmacological TMS

- study. *The Journal of physiology* 2008;586:495-514.
213. Jung H., Sohn Y., Mason A., Considine E., Hallett M. Flumazenil does not affect intracortical motor excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Clinical neurophysiology* 2004;115:325-9.
214. McDonnell M.N., Orekhov Y., Ziemann U. The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2006;173:86-93.
215. Ziemann U., Tergau F., Bruns D., Baudewig J., Paulus W. Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control* 1997;105:430-7.
216. Ziemann U., Bruns D., Paulus W. Enhancement of human motor cortex inhibition by the dopamine receptor agonist pergolide: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience letters* 1996;208:187-90.
217. Korchounov A., Ilić T., Ziemann U. TMS-assisted neurophysiological profiling of the dopamine receptor agonist cabergoline in human motor cortex. *Journal of neural transmission* 2007;114:223-9.
218. Korchounov A., Ilić T.V., Ziemann U. The α 2-adrenergic agonist guanfacine reduces excitability of human motor cortex through disfacilitation and increase of inhibition. *Clinical neurophysiology* 2003;114:1834-40.
219. Ilić T.V., Korchounov A., Ziemann U. Methylphenidate facilitates and disinhibits the motor cortex in intact humans. *Neuroreport* 2003;14:773-6.
220. Gilbert D.L., Ridel K.R., Sallee F.R., Zhang J., Lipps T.D., Wassermann E.M. Comparison of the inhibitory and excitatory effects of ADHD medications methylphenidate and atomoxetine on motor cortex. *Neuropsychopharmacology* 2005;31:442-9.
221. Schwenkreis P., Witscher K., Janssen F., y cols. Influence of the N-methyl-d-aspartate antagonist memantine on human motor cortex excitability. *Neuroscience letters* 1999;270:137-40.
222. Rizzo V., Quartarone A., Bagnato S., Battaglia F., Majorana G., Girlanda P. Modification of cortical excitability induced by gabapentin: a study by transcranial magnetic stimulation. *Neurological Sciences* 2001;22:229-32.
223. Mohammadi B., Krampfl K., Petri S., y cols. Selective and nonselective benzodiazepine agonists have different effects on motor cortex excitability. *Muscle & nerve* 2006;33:778-84.
224. Fisher R., Nakamura Y., Bestmann S., Rothwell J., Bostock H. Two phases of intracortical inhibition revealed by transcranial magnetic threshold tracking. *Experimental Brain Research* 2002;143:240-8.
225. Roshan L., Paradiso G.O., Chen R. Two phases of short-interval intracortical inhibition. *Experimental brain research* 2003;151:330-7.
226. Hanajima R., Furubayashi T., Iwata N.K., y cols. Further evidence to support different mechanisms underlying intracortical inhibition of the motor cortex. *Experimental brain research* 2003;151:427-34.
227. Maeda F., Gangitano M., Thall M., Pascual-Leone A. Inter- and intra-individual variability of paired-pulse curves with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clinical neurophysiology* 2002;113:376-82.
228. Cirillo J., Todd G., Semmler J.G. Corticomotor excitability and plasticity following complex visuomotor training in young and old adults. *European Journal of Neuroscience* 2011;34:1847-56.

229. Smith A.E., Ridding M.C., Higgins R.D., Wittert G.A., Pitcher J.B. Cutaneous afferent input does not modulate motor intracortical inhibition in ageing men. *European Journal of Neuroscience* 2011;34:1461-9.
230. Fujiyama H., Tandonnet C., Summers J.J. Age-related differences in corticospinal excitability during a Go/NoGo task. *Psychophysiology* 2011;48:1448-55.
231. Smith A.E., Ridding M.C., Higgins R.D., Wittert G.A., Pitcher J.B. Age-related changes in short-latency motor cortex inhibition. *Experimental brain research* 2009;198:489-500.
232. McGinley M., Hoffman R.L., Russ D.W., Thomas J.S., Clark B.C. Older adults exhibit more intracortical inhibition and less intracortical facilitation than young adults. *Experimental gerontology* 2010;45:671-8.
233. Smith A.E., Ridding M.C., Higgins R.D., Wittert G.A., Pitcher J.B. Age-related changes in short latency intracortical excitability. *Brain Stimul* 2008;1:278.
234. Marneweck M., Loftus A., Hammond G. Short-interval intracortical inhibition and manual dexterity in healthy aging. *Neuroscience research* 2011;70:408-14.
235. Valls-Solé J., Pascual-Leone A., Wassermann E.M., Hallett M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1992;85:355-64.
236. Jennum P., Winkel H., Fuglsang-Frederiksen A. Repetitive magnetic stimulation and motor evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control* 1995;97:96-101.
237. Nielsen J.F. Repetitive magnetic stimulation of cerebral cortex in normal subjects. *Journal of clinical neurophysiology* 1996;13:69-76.
238. Claus D., Brunhölzl C. Facilitation and disfacilitation of muscle responses after repetitive transcranial cortical stimulation and electrical peripheral nerve stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1994;93:417-20.
239. Roick H., von Giesen H.J., Benecke R. On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Exp Brain Res* 1993;94:489-98.
240. Triggs W.J., Cros D., Macdonell R.A., Chiappa K.H., Fang J., Day B.J. Cortical and spinal motor excitability during the transcranial magnetic stimulation silent period in humans. *Brain research* 1993;628:39-48.
241. Valzania F., Quatrone R., Strafella A., y cols. Pattern of motor evoked response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1994;93:312-7.
242. Säisänen L., Julkunen P., Niskanen E., y cols. Short-and intermediate-interval cortical inhibition and facilitation assessed by navigated transcranial magnetic stimulation. *Journal of neuroscience methods* 2011;195:241-8.
243. Fuhr P., Agostino R., Hallett M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1991;81:257-62.
244. Vallence A.-M., Schneider L.A., Pitcher J.B., Ridding M.C. Long-interval facilitation and inhibition are differentially affected by conditioning stimulus intensity over different time courses. *Neuroscience letters* 2014;570:114-8.
245. McNeil C.J., Martin P.G., Gandevia S.C., Taylor J.L. Long-interval intracortical inhibition in a human hand muscle. *Experimental brain research* 2011;209:287-97.

246. Nakamura H., Kitagawa H., Kawaguchi Y., Tsuji H., Takano H., Nakatoh S. Intracortical facilitation and inhibition after paired magnetic stimulation in humans under anesthesia. *Neuroscience letters* 1995;199:155-7.
247. Di Lazzaro V., Oliviero A., Mazzone P., y cols. Direct demonstration of long latency cortico-cortical inhibition in normal subjects and in a patient with vascular parkinsonism. *Clinical neurophysiology* 2002;113:1673-9.
248. Ziemann U., Netz J., Szelényi A., Hömberg V. Spinal and supraspinal mechanisms contribute to the silent period in the contracting soleus muscle after transcranial magnetic stimulation of human motor cortex. *Neuroscience Letters* 1993;156:167-71.
249. Sanger T.D., Garg R.R., Chen R. Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol* 2001;530:307-17.
250. Pierantozzi M., Grazia Marciani M., Giuseppina Palmieri M., y cols. Effect of vigabatrin on motor responses to transcranial magnetic stimulation: an effective tool to investigate in vivo GABAergic cortical inhibition in humans. *Brain research* 2004;1028:1-8.
251. Mott D., Lewis D.V. The Pharmacology and Function of Central GABA_A Receptors. *International review of neurobiology* 1994:97-.
252. Chu J., Gunraj C., Chen R. Possible differences between the time courses of presynaptic and postsynaptic GABA_B mediated inhibition in the human motor cortex. *Experimental brain research* 2008;184:571-7.
253. Vallence A.M., Schneider L., Pitcher J., Ridding M. P 26. Long lasting intracortical inhibition and facilitation in the human primary motor cortex. *Clinical Neurophysiology* 2013;124:e76.
254. Hammond G.R., Garvey C.-A. Asymmetries of long-latency intracortical inhibition in motor cortex and handedness. *Experimental brain research* 2006;172:449-53.
255. Feldbaek Nielsen J. Frequency-dependent conduction delay of motor-evoked potentials in multiple sclerosis. *Muscle & nerve* 1997;20:1264-74.
256. Hammond G., Vallence A.-M. Modulation of long-interval intracortical inhibition and the silent period by voluntary contraction. *Brain research* 2007;1158:63-70.
257. Wassermann E.M., Samii A., Mercuri B., y cols. Responses to paired transcranial magnetic stimuli in resting, active, and recently activated muscles. *Exp Brain Res* 1996;109:158-63.
258. Reynolds C., Ashby P. Inhibition in the human motor cortex is reduced just before a voluntary contraction. *Neurology* 1999;53:730-.
259. Rosenkranz K., Rothwell J.C. Differential effect of muscle vibration on intracortical inhibitory circuits in humans. *The Journal of physiology* 2003;551:649-60.
260. Marsden C., Merton P., Morton H. Direct electrical stimulation of corticospinal pathways through the intact scalp in human subjects. *Advances in neurology* 1983;39:387.
261. Hoffmann P. Demonstration eines Hemmungsreflexes im menschlichen Rückenmark: R. Oldenbourg; 1920.
262. Merton P. The silent period in a muscle of the human hand. *The Journal of physiology* 1951;114:183-98.
263. B D.B.C.D.F.J.S. Silent period evoked by transcortical magnetic stimulation in tonically active forearm muscles. *Ann Neurol* 1990;28:1.
264. Inghilleri M., Berardelli A., Cruccu G., Manfredi M. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol* 1993;466:521-34.

265. Wu T., Sommer M., Tergau F., Paulus W. Modification of the silent period by double transcranial magnetic stimulation. *Clinical neurophysiology* 2000;111:1868-72.
266. Pierrot-Deseilligny E., Bussel B., Held J., Katz R. Excitability of human motoneurons after discharge in a conditioning reflex. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1976;40:279-87.
267. Inghilleri M., Berardelli A., Cruccu G., Priori A., Manfredi M. Motor potentials evoked by paired cortical stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1990;77:382-9.
268. Mills K.R., Boniface S.J., Schubert M. Long latency changes in the firing probability of single human motoneurons following magnetic brain stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1990;75, Supplement:S97-S8.
269. Cantello R., Gianelli M., Civardi C., Mutani R. Magnetic brain stimulation The silent period after the motor evoked potential. *Neurology* 1992;42:1951-.
270. Bussel B., Pierrot-Deseilligny E. Inhibition of human motoneurons, probably of Renshaw origin, elicited by an orthodromic motor discharge. *The Journal of physiology* 1977;269:319-39.
271. Burke R. Motor units: anatomy, physiology, and functional organization. *Comprehensive Physiology* 1981.
272. Hultborn H., Lindström S., Wigström H. On the function of recurrent inhibition in the spinal cord. *Experimental Brain Research* 1979;37:399-403.
273. Person R., Kozhina G. Study of orthodromic and antidromic effects of nerve stimulation on single motoneurons of human hand muscles. *Electromyography and clinical neurophysiology* 1978;18:437.
274. Cowan J., Day B., Marsden C., Rothwell J. The effect of percutaneous motor cortex stimulation on H reflexes in muscles of the arm and leg in intact man. *The Journal of Physiology* 1986;377:333-47.
275. Uncini A., Treviso M., Di Muzio A., Simone P., Pullman S. Physiological basis of voluntary activity inhibition induced by transcranial cortical stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1993;89:211-20.
276. Shahani B., Young R. Studies of the normal human silent period. New developments in electromyography and clinical neurophysiology: Karger Basel; 1973:589-602.
277. Brasil-Neto J., Cammarota A., Valls-Solé J., Pascual-Leone A., Hallett M., Cohen L. Role of intracortical mechanisms in the late part of the silent period to transcranial stimulation of the human motor cortex. *Acta Neurologica Scandinavica* 1995;92:383-6.
278. Wassermann E.M., Pascual-Leone A., Valls-Solé J., Toro C., Cohen L.G., Hallett M. Topography of the inhibitory and excitatory responses to transcranial magnetic stimulation in a hand muscle. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1993;89:424-33.
279. Davey N.J., Romaiguere P., Maskill D.W., Ellaway P.H. Suppression of voluntary motor activity revealed using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in man. *The Journal of Physiology* 1994;477:223-35.
280. Classen J., Benecke R. Inhibitory phenomena in individual motor units induced by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical*

- Neurophysiology/Electromyography and Motor Control 1995;97:264-74.
- 281.** Jones E. Varieties and distribution of non-pyramidal cells in the somatic sensory cortex of the squirrel monkey. *Journal of Comparative Neurology* 1975;160:205-67.
- 282.** Orth M., Rothwell J. The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clinical neurophysiology* 2004;115:1076-82.
- 283.** Wilson S., Lockwood R., Thickbroom G., Mastaglia F. The muscle silent period following transcranial magnetic cortical stimulation. *Journal of the neurological sciences* 1993;114:216-22.
- 284.** Kimiskidis V.K., Papagiannopoulos S., Sotirakoglou K., Kazis D.A., Kazis A., Mills K.R. Silent period to transcranial magnetic stimulation: construction and properties of stimulus-response curves in healthy volunteers. *Exp Brain Res* 2005;163:21-31.
- 285.** Triggs W.J., Macdonell R.A., Cros D., Chiappa K.H., Shahani B.T., Day B.J. Motor inhibition and excitation are independent effects of magnetic cortical stimulation. *Annals of neurology* 1992;32:345-51.
- 286.** Hallett M. Transcranial magnetic stimulation. Negative effects. *Advances in neurology* 1994;67:107-13.
- 287.** Chen R., Samii A., Canos M., Wassermann E., Hallett M. Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology* 1997;49:881-3.
- 288.** Shimizu T., Oliveri M., Filippi M.M., Palmieri M.G., Pasqualetti P., Rossini P.M. Effect of paired transcranial magnetic stimulation on the cortical silent period. *Brain Research* 1999;834:74-82.
- 289.** Trompetto C., Buccolieri A., Marinelli L., Abbruzzese G. Differential modulation of motor evoked potential and silent period by activation of intracortical inhibitory circuits. *Clinical neurophysiology* 2001;112:1822-7.
- 290.** Silbert B.I., Thickbroom G.W. Conditioning the cortical silent period with paired transcranial magnetic stimulation. *Brain stimulation* 2013;6:541-4.
- 291.** Wilson S., Thickbroom G., Mastaglia F. An investigation of the late excitatory potential in the hand following magnetic stimulation of the motor cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control* 1995;97:55-62.
- 292.** Mathis J., de Quervain D., Hess C.W. Dependence of the transcranially induced silent period on the 'instruction set' and the individual reaction time. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control* 1998;109:426-35.
- 293.** Haug B.A., Schönle P.W., Knobloch C., Köhne M. Silent period measurement revives as a valuable diagnostic tool with transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1992;85:158-60.
- 294.** Ho K.-H., Nithi K., Mills K. Covariation between human intrinsic hand muscles of the silent periods and compound muscle action potentials evoked by magnetic brain stimulation: evidence for common inhibitory connections. *Experimental brain research* 1998;122:433-40.
- 295.** Kukowski B., Haug B. Quantitative evaluation of the silent period, evoked by transcranial magnetic stimulation during sustained muscle contraction, in normal man and in patients with stroke. *Electromyography and clinical neurophysiology* 1991;32:373-8.
- 296.** Taylor J., Allen G.M., Butler J.E., Gandevia S. Effect of contraction strength on responses in biceps brachii and adductor pollicis to transcranial magnetic stimulation. *Experimental brain research* 1997;117:472-8.

- 297.** Wu L., Goto Y., Taniwaki T., Kinukawa N., Tobimatsu S. Different patterns of excitation and inhibition of the small hand and forearm muscles from magnetic brain stimulation in humans. *Clinical neurophysiology* 2002;113:1286-94.
- 298.** Deuschl G., Schenck E., Lücking C.H. Long-latency responses in human thenar muscles mediated by fast conducting muscle and cutaneous afferents. *Neuroscience letters* 1985;55:361-6.
- 299.** Rothwell J. Long latency reflexes of human arm muscles in health and disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;251-63.
- 300.** Wilcox K., Dichter M.A. Paired pulse depression in cultured hippocampal neurons is due to a presynaptic mechanism independent of GABAB autoreceptor activation. *The Journal of neuroscience* 1994;14:1775-88.
- 301.** Olazarán J., Prieto J., Cruz I., Esteban A. Cortical excitability in very mild Alzheimer's disease: a long-term follow-up study. *Journal of neurology* 2010;257:2078-85